

DIE DOSISABHÄNGIGE WIRKUNG VON ALLOPURINOL AUF RENALE
HARNSÄURE- UND OXYPURINAUSSCHEIDUNG UNTER ORALER
PURINZUFUHR

Margit Stösmann

Stösmann, Margit

Diss. München

1985

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Professor Dr. N. Zöllner

DIE DOSISABHÄNGIGE WIRKUNG VON ALLOPURINOL AUF RENALE
HARNSÄURE- UND OXYPURINAUSSCHIEDUNG UNTER ORALER
PURINZUFUHR

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Margit Süßmann
aus Hamburg

München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Gröbner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 7. 1985

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<u>I.</u>	<u>Einleitung</u>	1
<u>II.</u>	<u>Allgemeiner Teil</u>	2
1.	Purinstoffwechsel	2
1.1.	Purinsynthese	2
1.2.	Reutilisation von Purinen	3
1.3.	Purinabbau	4
1.4.	Regulation des Purinstoffwechsels	4
2.	Einfluß von Allopurinol auf den Purinstoffwechsel	5
2.1.	Allopurinol als Hemmstoff der Xanthinoxydase	5
2.2.	Allopurinol als Hemmstoff der Biosynthese von Purinen	5
2.3.	Die unterschiedliche Beeinflussung von endogener und exogener Uratquote	6
<u>III.</u>	<u>Problemstellung</u>	7
<u>IV.</u>	<u>Eigene Untersuchungen</u>	8
1.	Methodik	8
1.1.	Versuchspersonen	8
1.2.	Formeldiät	8
1.3.	Allopurinoldosierung und Gruppeneinteilung	10
1.4.	Versuchsdurchführung	11
1.5.	Methoden	11
1.5.1.	Harnsäure im Urin	11
1.5.2.	Xanthin und Hypoxanthin im Urin	14
1.5.3.	Kreatinin im Urin	18
1.5.4.	Ermittlung der Ergebnisse	18

		Seite
2.	Ergebnisse	18
2.1.	Renale Harnsäureausscheidung	18
2.2.	Renale Oxypurinausscheidung	20
2.3.	Renale Kreatininausscheidung	22
<u>V.</u>	<u>Diskussion</u>	23
<u>VI.</u>	<u>Zusammenfassung</u>	31
<u>VII.</u>	<u>Abbildungen</u>	33
<u>VIII.</u>	<u>Tabellen</u>	44
<u>IX.</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	56

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

AMP	Adenosin-5'-monophosphat
AMP-S	Adenylosuccinat
APRT	Adenin-Phosphoribosyltransferase
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
DNS	Desoxyribonukleinsäure
GMP	Guanosin-5'-monophosphat
GPA	Glutamin-PRPP-Amidotransferase
HGPRT	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl- transferase
IMP	Inosin-5'-monophosphat
MMSP	Magermilchsprühpulver
OMP	Ortidin-5'-monophosphat
PP	Pyrophosphat
PRA	5-Phosphoribosyl-1-amin
PRPP	5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat
RNS	Ribonukleinsäure
XMP	Xanthin-5'-monophosphat
XOD	Xanthinoxydase
HS	Harnsäure
VP	Versuchspersonen

I. EINLEITUNG

Allopurinol wurde bei der Suche nach Tumorhemmstoffen synthetisiert. Seine Auswirkungen auf die renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung wurde schon früh von zahlreichen Autoren beschrieben (Gamp et al., 1966; Rundles, 1966; Zöllner, 1966; Fox et al., 1970; Kelley et al., 1970a). 1970 beschrieben Zöllner und Gröbner, daß Allopurinol die endogene (aus der Purinbiosynthese anfallende) und die exogene (aus den Nahrungspurinen anfallende) Uratquote in unterschiedlichem Maße beeinflußt. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Befund an einer grösseren Gruppe von Versuchspersonen überprüft. Dabei wurde außerdem die Dosisabhängigkeit der Allopurinolwirkung untersucht.

II. ALLGEMEINER TEIL

1. Purinstoffwechsel

Purine sind essentielle Bestandteile des menschlichen Körpers. Sie sind enthalten in der Desoxyribonukleinsäure (DNS) und der Ribonukleinsäure (RNS) und spielen eine Rolle als Bestandteil vieler Koenzyme.

Warmblüter haben die Fähigkeit, Purine aus der Nahrung zu verwerten. Sie können jedoch ihren Purinbedarf durch Eigensynthese ausreichend decken. Die Endprodukte hemmen die Biosynthese durch negative Rückkopplung; exogene Purine führen nicht zu einer weiteren Hemmung (Zöllner und Gröbner, 1977).

1.1. Purinsynthese

Mit Hilfe von Isotopenmarkierungen konnte man die Ausgangsverbindungen für jedes individuelle Atom im Purinring definieren (siehe Abbildung 1a).

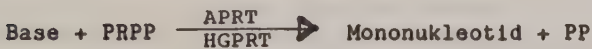
Die wichtigsten Schritte der Purinsynthese sind in Abbildung 1 dargestellt:

1) Bildung von 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP) aus Ribose-5-Phosphat und Adenosin-5'-triphosphat (ATP). PRPP ist nicht nur Zwischenprodukt der Purinsynthese, sondern wird auch beim Aufbau der Purinnukleotide Adenosin-5'-monophosphat (AMP), Guanosin-5'-monophosphat (GMP), Inosin-5'-monophosphat (IMP) und des Pyrimidinnukleotids Orotidin-5'-monophosphat (OMP) aus den entsprechenden Basen benötigt. Außerdem spielt die Konzentration des intrazellulären PRPP eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Purinsynthese (Gröbner, 1980).

- 2) Bildung von Phosphoribosylamin (PRA) aus PRPP und Glutamin. Dieser Schritt ist irreversibel und geschwindigkeitsbestimmend für die Purinsynthese. Er wird katalysiert durch das Enzym Glutamin-PRPP-Amidotransferase (GPA). Die Nukleotide kontrollieren die Aktivität der GPA durch negative Rückkopplung (Zöllner, 1960).
- 3) Über neun weitere Schritte entsteht als Endprodukt der Purinbiosynthese das IMP. Durch Konversion kann daraus über das Zwischenprodukt Xanthin-5'-monophosphat (XMP) GMP gebildet werden bzw. über Adenylosuccinat (AMPS-S) AMP.

1.2. Reutilisation von Purinen

Die Purinnukleotide AMP, GMP und IMP werden nicht nur wie oben beschrieben bei der Purinsynthese gebildet, sondern können auch durch die Wiederverwertung der entsprechenden freien Basen aufgebaut werden, entsprechend der Reaktion:



Das Enzym Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT) wird im Sinne einer Produkthemmung durch AMP, das Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) durch IMP und GMP gehemmt. Verminderte oder fehlende (Lesch-Nyhan-Syndrom) Aktivität der HGPRT führt zu einer vermehrten Harnsäuresynthese.

1.3. Purinabbau

Die nicht reutilisierten Basen werden durch die Xanthinoxidase oxidiert (Hypoxanthin) bzw. durch Guanase desaminiert und oxidiert (Guanin). Das entstehende Xanthin wird weiter zur Harnsäure oxidiert (XOD). Beim Menschen ist die Harnsäure-

re das Endprodukt des Purinabbaus. Sie wird zu 80% über die Nieren ausgeschieden. Bei fast allen anderen Säugetieren wird die Harnsäure durch das Enzym Urikase weiter zu Allantoin abgebaut. Adenin wird beim Gesunden mit Hilfe der APRT vollständig reutilisiert. Beim Menschen kommt die Xanthinoxidase hauptsächlich in der Leber und in der Dünndarmmukosa vor.

1.4. Regulation des Purinstoffwechsels

Die Regulation des Purinstoffwechsels ist in Abbildung 2 dargestellt. Zwei Faktoren spielen eine wichtige Rolle (Wyngaarden und Kelley, 1983):

1) Die intrazelluläre Konzentration von PRPP. Da die PRPP-Konzentration in der Zelle beträchtlich unter der für die maximale Reaktionsgeschwindigkeit der GPA notwendigen Höhe liegt, führt eine Erhöhung des PRPP-Gehaltes zu einer gesteigerten Purinsynthese.

2) Die intrazelluläre Konzentration von AMP, GMP und IMP. Diese drei Mononukleotide hemmen die GPA durch negative Rückkopplung, somit führt eine Verminderung ihrer Konzentration zu einer gesteigerten Harnsäuresynthese.

2. Einfluß von Allopurinol auf den Purinstoffwechsel

2.1. Allopurinol als Hemmstoff der Xanthinoxydase

Allopurinol (4-Hydroxypyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin) ist ein Isomer von Hypoxanthin. Es ist zugleich Substrat und Hemmstoff für die Xanthinoxydase (Feigelson et al., 1957). Bei einer Allopurinolkonzentration von 30 $\mu\text{mol/l}$ ist die Hemmung vollständig (Kobayashi, 1973). Die Xanthinoxydase katalysiert die Oxydation von Allopurinol zu Oxypurinol, das dem Xanthin strukturanalog ist. Oxypurinol hemmt die Xanthinoxydase ebenfalls. In vivo beträgt die Serumhalbwertszeit von Allopurinol nur zwei bis drei Stunden, da es sehr rasch metabolisiert und in geringen Mengen unverändert renal ausgeschieden wird. Die Xanthinoxydasehemmung beruht beim Menschen vorwiegend auf der Anwesenheit von Oxypurinol, dessen Serumhalbwertszeit 28, nach anderen Arbeiten bis zu 42 Stunden beträgt (Gröbner u. Zöllner, 1975).

Die hypourikämisierende Wirkung von Allopurinol kann aber nicht allein durch die Hemmung der Xanthinoxydase zustandekommen, da der Abfall der renalen Harnsäureausscheidung nicht vollständig durch das Ansteigen der renalen Oxypurinausscheidung ausgeglichen wird (Chalmers et al., 1968; Gamp et al., 1966; Zöllner u. Gröbner, 1971). Man bezeichnet dies als "Purindefizit". Dieses Purindefizit beruht auf einer Hemmung der Purinbiosynthese sowie auf einem unterschiedlichen Einfluß von Allopurinol auf die endogene und exogene Uratquote. (Die Wirkung von Allopurinol auf die Xanthinoxydase ist in Abbildung 3 dargestellt.)

2.2. Allopurinol als Hemmstoff der Biosynthese von Purinen

Man nimmt an, daß folgende Mechanismen zu einer Hemmung der Purinbiosynthese durch Allopurinol führen:

1) Die vermehrte Konzentration von Hypoxanthin unter Allopurinolbehandlung führt zu einer vermehrten Bildung von IMP (und daraus GMP und AMP). Die erhöhte Konzentration der Purinmononukleotide führt zu einer Aktivitätsminderung der GPA, des Schlüsselenzyms der Purinsynthese, durch negative Rückkopplung.

2) Aus Allopurinol entsteht mit Hilfe des Enzyms HGPRT das Allopurinol-Ribonukleotid. Dieses führt zu einer direkten Hemmung der GPA (in-vitro-Versuche von Mc Collister et al., 1964; Holmes et al., 1973).

3) Bei den unter 1) und 2) beschriebenen Schritten wird PRPP verbraucht. Die verringerte Konzentration von PRPP bewirkt eine Einschränkung der Purinsynthese.

2.3. Die unterschiedliche Beeinflussung von endogener und exogener Uratquote durch Allopurinol

Untersuchungen von Zöllner und Gröbner (1970) zeigen, daß die exogene Uratquote vollständig durch Allopurinol beseitigt wird, während die Hemmung der endogenen Uratquote nur zu ca. 50 Prozent erfolgt. Diese unterschiedliche Wirksamkeit des Allopurinols auf endogene und exogene Uratquote hat man durch die Annahme erklärt (Zöllner und Gröbner, 1970), daß sich Allopurinol während seiner Resorption aus dem Dünndarm in der Mukosa anreichert. Die hier reichlich vorhandene Xanthinoxidase (Watts et al., 1965) wird gehemmt, und es fallen bei oraler Purinzufuhr vermehrt Oxypurine an. Man nimmt an, daß die Oxypurine nicht nur in das Interstitium diffundieren und somit in Plasma und Urin erscheinen, sondern auch teilweise in das Darmlumen zurückdiffundieren und auf diese Weise dem Körper verloren gehen.

III. PROBLEMSTELLUNG

Die Dauertherapie der Gicht und der Hyperurikämie besteht in einer Senkung der Serumharnsäurekonzentration durch:

- 1) Einschränkung der Purinzufuhr mit der Nahrung
- 2) Vermehrung der renalen Harnsäureausscheidung durch Hemmung der tubulären Rückresorption mit Hilfe von Urikosurika oder Verminderung der Harnsäurebildung mit Hilfe von Allopurinol.

Falls Allopurinol die exogene Uratquote vollständig oder zumindest weitgehend beseitigt, d.h. eine Verwertung von Nahrungspurinen blockiert, wäre bei Gichtpatienten, die mit Allopurinol therapiert werden, eine purinarmer Diät überflüssig, was eine erhebliche Erleichterung für den Patienten darstellen würde.

In der vorliegenden Arbeit sollte die von Zöllner und Gröbner 1970 gefundene unterschiedliche Beeinflussung von exogener und endogener Uratquote durch Allopurinol näher untersucht werden. Allopurinol wurde in zwei verschiedenen Dosierungen gegeben, um eine eventuelle Dosisabhängigkeit des Purindefizits aufzeigen zu können. Gemessen wurde die renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung. In der gleichen Versuchsreihe wurden Harnsäure im Serum und renale Orotsäureausscheidung gemessen. Diese Ergebnisse werden an anderer Stelle beschrieben (Kubryk, 1985).

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Methodik

1.1. Versuchspersonen

Der Versuch wurde mit acht gesunden Personen, sieben männlichen und einer weiblichen, durchgeführt. Ihre persönlichen Daten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Vor und nach jeder Versuchsperiode wurde bei allen Versuchspersonen Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff-N, K^+ , Fe^{++} , alkalische Phosphatase, GOT und GPT im Serum bestimmt (Zentrallabor für klinische Chemie, Poliklinik der Universität München); sämtliche Ergebnisse lagen im Normbereich.

1.2. Formeldiät

Zusammensetzung: Um die endogene Uratquote bestimmen zu können, mußte die Diät in der ersten Versuchsperiode streng purinfrei sein. Sie setzte sich aus 15% Eiweiß, 55% Kohlehydraten und 30% Fett zusammen. Als Eiweißträger diente Magermilchsprühpulver (MMSP) (Bayerische Milchindustrie, Landshut), als Kohlenhydrat-träger Maltodextrin^R (Maizena, Hamburg), als Fettkomponente Livio-Speiseöl (Union deutsche Lebensmittelwerke, Hamburg).

Unter Berücksichtigung des tatsächlichen Eiweißgehaltes des MMSP von 35%, eines zusätzlichen Kohlenhydratgehaltes des MMSP von 52%, des Kohlenhydratgehaltes von Maltodextrin von 94,5% und des Fettgehaltes von Livio-Öl von 100% wurde aus den Brenn-werten von Kohlenhydrat und Eiweiß von je 4,1 kcal/g und für Fett von 9,3 kcal/g die anteiligen Mengen der drei Substanzen in g für jede Versuchsperson errechnet. Die benötigten Mengen an MMSP, Maltodextrin und Livio-Öl wurden mit 500 - 750 ml

Wasser vermischt und auf gleiche Portionen verteilt. Die Formeldiät wurde täglich frisch zubereitet. Die Versuchspersonen wurden angehalten, die Diät vollständig in vier gleichmäßig über den Tag verteilten Portionen zu sich zu nehmen. Die Versuchspersonen wurden täglich im Labor gewogen. Es traten keine wesentlichen Gewichtsschwankungen auf.

In der zweiten Versuchsperiode erhielt jede Versuchsperson täglich eine standardisierte Purinzufuhr in Form von 4 g RNS pro $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche. Die pulverisierte RNS aus Hefe (Boehringer Mannheim) wurde gleichmäßig in Oblatenkapseln gefüllt. Diese Kapseln erhielten die Versuchspersonen täglich mit der Formeldiät. Sie waren über den Tag verteilt mit den Mahlzeiten einzunehmen.

Kalorienberechnung: Bei bekanntem Gewicht und bekannter Körpergröße konnte die Körperoberfläche jeder Versuchsperson aus dem Nomogramm nach Du Bois (1916) entnommen werden. Mit Hilfe von Alter, Geschlecht und Körperoberfläche läßt sich nach der Tabelle von Boothby der Grundumsatz pro Versuchsperson und Tag in kcal berechnen. Durch Multiplikation mit dem Faktor 1,7 ergibt sich nach Zöllner (1957) der bei leichter körperlicher Arbeit zutreffende Arbeitumsatz. Leistungssport und andere größere körperliche Anstrengungen waren untersagt. Lediglich bei einer Versuchsperson mußte die so errechnete Kalorienzufuhr in den ersten Tagen korrigiert werden, um das Gewicht konstant zu halten. Außer Allopurinol durften keine weiteren Medikamente eingenommen werden. Drei Versuchspersonen mußten jedoch wegen Erkrankung während des Versuchs behandelt werden:

Nr. 1: Bronchitis: Behandlung mit Bromhexin (Bisolvon^R, Thomae) Tag 14 - 18.

Nr. 5: Laryngitis und Pharyngitis: Behandlung mit Ammoniumjodid (Laryngsan^R, Opfermann Arzneimittel) Tag 7 - 18.

Nr. 6: Fieberhafte Erkältung: Behandlung mit Metamizol (Novalgin^R, Hoechst) und Lysozymhydrochlorid (Tonsilase ^R, Pejo) Tag 8'-11'. Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Eusaprim forte ^R, Wellcome) Tag 12'-18'.

Bei Versuchsperson Nr. 1 ergab sich ab Tag 14 eine Abweichung von der zu erwartenden Harnsäureausscheidung. Da diese an den Tagen 11 - 13 durch die Wirkung des Allopurinols erwartungsgemäß abfiel und der Abfall erst nach der Einnahme des Bisolvons^R stagnierte, konnten wir annehmen, daß keine individuelle Besonderheit der Versuchsperson Nr. 1 hinsichtlich der Reaktionsweise auf das Allopurinol vorlag. Um weiterhin die beiden Gruppen vergleichen zu können, extrapolierten wir den Harnsäureabfall über den Tag 13 hinaus und nahmen einen steady state-Wert von 170 mg/die an (vgl. Tabelle 4).

1.3. Allopurinoldosierung und Gruppeneinteilung

Jeweils ab dem 11. Tag jeder Versuchsperiode nahmen die Versuchspersonen täglich Allopurinol ein. Die acht Versuchspersonen wurden in zwei Gruppen zu je vier eingeteilt. Die erste Gruppe erhielt eine Allopurinoldosis von 250 mg/m² Körperoberfläche, die zweite Gruppe eine Dosis von 500 mg/m². Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden die Versuchspersonen so auf die beiden Gruppen aufgeteilt, daß die durchschnittliche Körperoberfläche der Gruppen etwa gleich war. Allopurinol wurde als Reinsubstanz in Pulverform von der Firma Deutsche Wellcome zur Verfügung gestellt. Es wurde als Einzeldosis morgens nach der ersten Mahlzeit eingenommen.

1.4. Versuchsdurchführung

Der Versuch erstreckte sich über zweimal 18 Tage, unterbrochen von einer dreiwöchigen Pause. Der ersten Versuchsperiode (Tag 1; 2; 18) ging eine dreitägige Vorperiode (Tag -3; -2;-1) voraus. Während dieser Vorphase nahmen die Versuchspersonen Normalkost zu sich, während der ersten Versuchsperiode purin-freie Formeldiät, während der zweiten Versuchsperiode (Tag 1'; 2';... 18') Formeldiät und die standardisierte Purinmenge. Jeweils ab dem elften Tag jeder Periode wurde Allopurinol gegeben (schematische Darstellung des Versuchsablaufes siehe Abbildung 4).

Die Versuchspersonen erhielten täglich morgens im Labor den Tagesbedarf an Formeldiät und RNS, ab dem 11. Tag zusätzlich Allopurinol. Während der gesamten Versuchsdauer wurde der 24-Stunden-Urin gesammelt. Das Sammeln begann am Tag -3 der Vorperiode bzw. am Tag 1' der 2. Periode nach Verwerfen des Morgenurins und endete jeweils nach vollen 18 Tagen mit dem Morgenurin. Der Urin wurde täglich abgeliefert in 1000-ml-Plastikflaschen, die jeweils 5 ml Touloul enthielten, um eine bakterielle Oxydation der Harnsäure zu verhindern. Die Versuchspersonen waren angewiesen, den Urin kühl aufzubewahren, um zusätzlich einem bakteriellen Harnsäureabbau vorzubeugen. Die Trinkmenge war so bemessen, daß eine Mindestmenge von 1500 ml Urin erreicht wurde und die Tagesurinmengen ungefähr konstant blieben (Urinvolumina siehe Tabelle 9 und 10). Nach Bestimmung der Urinmenge wurden etwa 50 ml bei -20°C bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt.

1.5. Methoden

1.5.1. Harnsäurebestimmung im Urin

Die Bestimmung der renalen Harnsäureausscheidung wurde nach der von Zöllner (1963) modifizierten Methode von Praetorius

und Poulsen (1953) durchgeführt. Diese Modifikation führt im Vergleich zur ursprünglichen Methode zu einer wesentlichen Vereinfachung und Zeitersparnis ohne Einbuße an Genauigkeit.

Das Prinzip dieser enzymatischen Bestimmung beruht auf der Einwirkung von Urikase auf Harnsäure, die dabei in Allantoin umgewandelt wird. Es verschwindet die typische Absorptionsbande bei 293 nm. Der Extinktionsabfall ist der Harnsäurekonzentration direkt proportional, da Allantoin bei 293 nm keine Absorption zeigt.

Reagenzien:

- Glycinpufferstammlösung, 0,66 M, pH 9,3 (Apotheke der Poliklinik der Universität München)

Glycinpuffer-Gebrauchslösung: Hergestellt aus der Stammlösung durch 1:10-Verdünnung mit Aqua bidest.

- Urikase, 75 U/Ampulle (Loevens Kemiske Fabrik, Ballerup, Dänemark)

Urikase-Gebrauchslösung: 1 Ampulle Urikase in 25 ml der Glycinpuffer-Gebrauchslösung aufgelöst.

Die Eigenextinktion dieser Urikase-Gebrauchslösung liegt nach Zöllner zwischen 0,010 und 0,015. Wir fanden Werte zwischen 0,019 und 0,025; im Mittel 0,023.

Durchführung der Harnsäurebestimmung:

Die Urinproben wurden im Wasserbad bei 37°C aufgetaut und geschüttelt, bis eine vollständige Suspension des Niederschlages erreicht war (30 Minuten). Danach wurde ein Teil jeder Probe vor Durchführung der Bestimmung gefiltert (Whatman Nr.1). Zur Herstellung der Bestimmungsreihen wurden jeweils 0,2 ml des gefilterten Urins mit Glycinpuffer-Gebrauchslösung auf 25 ml aufgefüllt, also 1:125 verdünnt. Da die Harnsäurelöslichkeit im Urin vom pH abhängig ist, wurde jeweils der pH-Wert geprüft. Es ergaben sich keine nennenswerten Schwankungen.

Bei der Erarbeitung der Eichkurve, der Herstellung der Ansätze und den photometrischen Messungen hielten wir uns an die Angaben von Zöllner (1963). Wir stellten folgende Ansätze her:

Bestimmung der Eigenextinktion der Urikase (E_U):

- 1) 2,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung
+1,0 ml Urikase-Gebrauchslösung
- 2) 3,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung

Bestimmung des Extinktionsabfalls im Urin (E_{HS}):

- 1) 2,0 ml verdünnter Urin
+1,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung
- 2) 2,0 ml verdünnter Urin
+1,0 ml Urikase-Gebrauchslösung

Alle Ergebnisse wurden als Doppelbestimmung am Spektralphotometer bei 293 nm mit Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke ermittelt. Nach der Reaktionszeit von 40 Minuten wurden in Stichproben einige Messungen nach etwa 5 Minuten wiederholt, um sicher zu gehen, daß die Urikasereaktion abgeschlossen war.

In einigen Urinsammelflaschen gab es in der zweiten Versuchsperiode (unter Purinzulage) einen Niederschlag, der sich beim Erwärmen und Schütteln nicht auflöste. Wir lösten diesen Niederschlag in 100 ml 0,01 n-NaOH, bestimmten den Harnsäuregehalt des Niederschlags nach oben beschriebener Methode und addierten ihn zu der im Urin gefundenen Harnsäuremenge. Es ergibt sich so die renale Harnsäuretagesmenge. Aus der gefundenen Harnsäurekonzentration im Niederschlag kann man schließen, daß der Niederschlag zu nahezu 100% aus Harnsäure bestand.

Berechnung der Harnsäure-Konzentration im Urin:

Die Extinktion der Urinverdünnung vor der Urikasewirkung gegen diejenige nach Urikaseeinwirkung (E_{HS}) berücksichtigt nicht, daß nur in einem Ansatz Urikase mit der Eigenextinktion E_U

zugesetzt ist. Der Extinktionsdifferenz E_{HS} ist somit die Eigenextinktion E_U zuzuzählen. Die Summe ($E_U + E_{HS}$) ist proportional der Harnsäurekonzentration. Der Extinktionskoeffizient beträgt 0,0745 für 1 $\mu\text{g/ml}$ in der Küvette mit 10 mm Schichtdicke. Es gilt:

$$\text{Harnsäurekonzentration} = \frac{E_U + E_{HS}}{0,0745} \quad [\mu\text{g/ml}]$$

Durch Aufrunden des Extinktionskoeffizienten und unter Berücksichtigung der Urinverdünnung ergibt sich:

$$\text{Harnsäurekonzentration} = \frac{(E_U + E_{HS}) \times 3 \times 25 \times 100}{0,075 \times 2 \times 0,2 \times 1000} \quad [\text{mg}/100 \text{ ml}]$$

$$\text{Harnsäurekonzentration} = (E_U + E_{HS}) \times 250 \quad [\text{mg}/100 \text{ ml}]$$

1.5.2. Xanthin und Hypoxanthin im Urin

Prinzip:

Unter Zugabe von Xanthinoxidase werden Xanthin und Hypoxanthin (im folgenden Oxypurine genannt) zu Harnsäure umgewandelt. Harnsäure wird durch Urikase zu Allantoin abgebaut und ist einfach und exakt zu bestimmen. Wird nun in einem ersten Ansatz die ursprünglich vorhandene Harnsäurekonzentration (präformierte Harnsäure) und in einem zweiten Ansatz nach Zugabe von Xanthinoxidase die präformierte Harnsäure zusammen mit der aus den Oxypurinen neu entstandene Harnsäure bestimmt, so stellt die Differenz der beiden Harnsäuremengen den Gehalt an Harnsäure dar, der aus den Oxypurinen entstanden ist.

Diese Methode wurde von Klinenberg et al. (1967) beschrieben.

Die hier dargestellte Durchführung stellt eine Modifikation dieser Methode dar.

Reagenzien:

- Xanthinoxydase aus Kuhmilch (Suspension), 10 ml = 100 mg, 0,4 U/mg = 4 U/ml (Boehringer Mannheim)
- Katalase aus Rinderleber (Boehringer Mannheim), als Stabilisator zur Verhinderung des oxydativen Abbaus der Harnsäure im Reaktionsgemisch
- Xanthinoxydase-Gebrauchslösung: Hergestellt aus Xanthinoxydase, Katalase und Glycinpuffer-Gebrauchslösung im Verhältnis 5 : 1 : 94
- Urikase und Urikase-Gebrauchslösung: siehe unter 1.5.1.
- Glycinpuffer und Glycinpuffer-Gebrauchslösung siehe unter 1.5.1.

Durchführung der Oxypurinbestimmung:

Der Arbeitsgang der Oxypurinbestimmung ist prinzipiell identisch mit dem der Harnsäurebestimmung. In einem ersten Ansatz wird die präformierte Harnsäure, in einem zweiten Ansatz, nach Zugabe von Xanthinoxydase, die Gesamtharnsäure (präformierte Harnsäure + die aus den Oxypurinen neu entstandene Harnsäure) jeweils nach der oben beschriebenen Methode bestimmt. Bei der Oxypurinbestimmung wird jeweils nur 1 ml des verdünnten Urins in einem Gesamtvolumen von 3 ml verwendet (bei der Harnsäurebestimmung waren es 2 ml). Um die gleiche Urinkonzentration im Ansatz zu erreichen wie bei der Harnsäurebestimmung, werden 0,4 ml der erwärmten, geschüttelten und gefilterten Urinproben mit Glycinpuffer-Gebrauchslösung auf 25 ml aufgefüllt, also 1:62,5 verdünnt. (Bei der Harnsäurebestimmung wurden 0,2 ml der Urinproben auf 25 ml aufgefüllt.)

Bestimmung der präformierten Harnsäure:

Bestimmung der Eigenextinktion der Urikase (E_U): s. 1.5.1.

Bestimmung des Extinktionsabfalls im Urin (E_{pHS}):

- 1) 1,0 ml verdünnter Urin
2,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung
- 2) 1,0 ml verdünnter Urin
1,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung
1,0 ml Urikase-Gebrauchslösung

Bestimmung der Gesamtharnsäure:

Bestimmung der Eigenextinktion der Urikase (E_{Ux}):

- 1) 1,0 ml Xanthinoxydase-Gebrauchslösung
1,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung
1,0 ml Urikase-Gebrauchslösung
- 2) 1,0 ml Xanthinoxydase-Gebrauchslösung
2,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung

Bestimmung des Extinktionsabfalls im Urin (E_{gHS}):

- 1) 1,0 ml verdünnter Urin
1,0 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung
1,0 ml Xanthinoxydase-Gebrauchslösung
- 2) 1,0 ml verdünnter Urin
1,0 ml Urikase-Gebrauchslösung
1,0 ml Xanthinoxydase-Gebrauchslösung

Berechnung der Oxypurinkonzentration im Urin:

Um den Extinktionsabfall der Oxypurine (E_{OXY}) zu errechnen, wird die Differenz zwischen dem Extinktionsabfall bei der Gesamtharnsäurebestimmung (E_{gHS}) im zweiten Ansatz und dem Extinktionsabfall bei der Harnsäurebestimmung (E_{pHS}) im ersten Ansatz gebildet, nachdem jeweils die Eigenextinktion der Urikase (E_{Ux}) bzw. (E_U) hinzugezählt wurde.

$$E_{\text{OXY}} = (E_{\text{gHS}} + E_{\text{Ux}}) - (E_{\text{pHS}} + E_{\text{U}})^1$$

Die Konzentration der Oxyपुरine im Urin wird nach der gleichen Formel wie die der Harnsäure im Urin berechnet:

$$\text{Oxypurinkonzentration} = \frac{E_{\text{OXY}}}{0,0745} [\mu\text{g/ml}]$$

Durch Abrunden des Extinktionskoeffizienten und unter Berücksichtigung der Urinverdünnung ergibt sich:

$$\text{Oxypurinkonzentration} = \frac{E_{\text{OXY}} \times 3 \times 25 \times 100}{0,075 \times 1 \times 0,4 \times 1000} [\text{mg/100 ml}]$$

Da die Urinverdünnung die gleiche wie bei der Harnsäurebestimmung ist, ergibt sich, wie bei der Berechnung der Harnsäure, folgende Gleichung:

$$\text{Oxypurinkonzentration} = E_{\text{OXY}} \times 250 [\text{mg/100 ml}]$$

¹ Theoretisch müßte gelten: $E_{\text{Ux}} = E_{\text{U}}$ und somit die Eigenextinktion der Urikase bei der Differenzbildung wegfallen. Praktisch gab es jedoch geringe Unterschiede, weswegen wir E_{U} und E_{Ux} bei unseren Berechnungen nicht unberücksichtigt lassen konnten. Möglicherweise führten Aggregationen der Eiweiße zu diesen Extinktionsdifferenzen.

1.5.3. Kreatinin im Urin

Die Kreatininkonzentration im Urin wurde im Zentrallabor für klinische Chemie der Poliklinik der Universität München jeweils in einer 1 : 10- und 1 : 20-Verdünnung des Urins mit Hilfe von Autoanalyser-Methoden bestimmt.

1.5.4. Ermittlung der Ergebnisse

Aufgrund der Länge der Versuchsperioden war nach früheren Untersuchungen (Zöllner et al., 1972) anzunehmen, daß jeweils eine steady state erreicht wurde. Zur Berechnung der Wirkungen der verschiedenen Diätformen und von Allopurinol wurden im steady state die Mittelwerte gebildet und miteinander verglichen (für $n=8$ $\bar{x} \pm \sigma$; für $n=4$: $\bar{x} \pm$ Schwankungsbereich).

Als steady state wurden die Ergebnisse der letzten 4 Tage der einzelnen Phasen herangezogen.

2. Ergebnisse

2.1. Renale Harnsäureausscheidung

2.1.1. Renale Harnsäureausscheidung der acht Versuchspersonen unter verschiedenen Diätformen

Die Einzelwerte der renalen Harnsäureausscheidung der acht Versuchspersonen unter Normalkost sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die Durchschnittswerte der einzelnen Tage sind in Tabelle 3 aufgeführt. Der Gesamtdurchschnittswert der acht Versuchspersonen unter Normalkost lag bei 669 ± 275 mg/die.

Unter purinfreier Diät sank die Harnsäureausscheidung auf ein

steady state von 367 ± 91 mg/die. Einzelwerte der Versuchspersonen sowie Durchschnittswerte der einzelnen Tage siehe Tabelle 2 bzw. 3.

Durch RNS-Zulage stieg die Harnsäureausscheidung auf ein steady state von 877 ± 178 mg/die. Siehe Tabelle 2 bzw. 3.

2.1.2. Renale Harnsäureausscheidung der beiden Versuchsgruppen unter verschiedenen Diätformen mit und ohne Allopurinolzufuhr.

Gruppe I (250 mg Allopurinol/m²):

Die Ausgangswerte der renalen Harnsäureausscheidung (Normal-kost) lagen bei den Versuchspersonen 1-4 bei durchschnittlich 754 (Streubereich 493-1150) mg/die.

Nach zehntägiger purinfreier Formeldiät sank die Harnsäureausscheidung auf ein steady state von 387 (244-543) mg/die. Das entspricht einem Abfall von durchschnittlich 49 Prozent.

Durch die zusätzliche Verabreichung von 250 mg Allopurinol/m² sank die Harnsäureausscheidung um 36,5 Prozent auf ein steady state von 248 (165-399) mg/die.

Das steady state nach zehntägiger Formeldiät mit einer RNS-Zulage von 4 g/1,73 m² betrug 861 (627-1322) mg/die. Das bedeutet eine 12-prozentige Erhöhung der Harnsäureausscheidung im Vergleich zu den Werten unter Normalkost.

Unter Allopurinol sank die Harnsäureausscheidung auf ein steady state von mg/die 408 (220-783) mg/die. Die zuvor durch die RNS-Zulage erhöhte Harnsäureausscheidung wurde also durch Allopurinol um 53 Prozent gesenkt.

Gruppe II (500 mg Allopurnol/m²):

Die Versuchspersonen 5-8 hatten unter Normalkost eine durchschnittliche Harnsäureausscheidung von 585 (399-1033) mg/die.

Das steady state unter Formeldiät allein betrug mit 347 (216-481) mg/die nur noch 41 Prozent des Wertes der Vorphase.

Unter 500 mg Allopurinol/m² sank die Harnsäureausscheidung um weitere 48,5 Prozent auf ein steady state von 182 (66-242) mg/die.

Während der zweiten Versuchsperiode stieg die renale Harnsäureausscheidung unter der RNS-Zulage um 34 Prozent auf ein steady state von 893 (713-1141) mg/die und sank dann unter Allopurinol um 68,5 Prozent auf ein steady state von 284 (200-374)mg/die.

Sämtliche Einzelwerte sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die täglichen Mittelwerte der Versuchspersonen sind in Abbildung 7-10 dargestellt und in Tabelle 4 gelistet. Vergleich beider Gruppen unter verschiedenen Diätformen siehe Tabelle 5. Die prozentualen Veränderungen sind in Abbildung 5 dargestellt.

2.2. Renale Oxypurinausscheidung

2.2.1. Renale Oxypurinausscheidung der acht Versuchspersonen unter verschiedenen Diätformen.

Die Einzelwerte der renalen Oxypurinausscheidung der acht Versuchspersonen unter Normalkost sind Tabelle 6 zu entnehmen. Die Durchschnittswerte der einzelnen Tage sind in Tabelle 2 aufgeführt. Der Gesamtdurchschnittswert der acht Versuchspersonen unter Normalkost lag bei 32 ± 19 mg/die.

Unter purinfreier Diät stellte sich ein steady state von

31 ± 16 mg/die ein. Einzelwerte und Durchschnittswerte siehe Tabelle 6 bzw. 8.

Auch unter RNS-Zulage änderte sich die renale Oxypurinausscheidung nicht. Die Ausscheidung betrug 33 ± 26 mg/die. sich ein. Einzelwerte und Durchschnittswerte siehe Tabelle 6 bzw. 8.

2.2.2. Renale Oxypurinausscheidung der beiden Versuchsgruppen unter verschiedenen Diätformen mit und ohne Allopurinolzufuhr.

Gruppe I:

Unter Normalkost hatten die Versuchspersonen im Durchschnitt eine renale Oxypurinausscheidung von 36 (0-68) mg/die, die sich während der purinfreien Phase kaum änderte, eher etwas absank. Das steady state betrug bei Gruppe I unter purinfreier Diät 22 (0-63) mg/die.

Unter 250 mg Allopurinol/m² stiegen die Oxypurine im Urin erheblich an. Wir fanden ein steady state von 100 (36-184) mg/die, was einer Steigerung um den Faktor 4,5 entspricht.

Das steady state der RNS-Phase entsprach mit 28 (0-72) mg/die etwa dem der purinfreien Phase.

Das steady state am Ende der Allopurinolphase war um den Faktor 13 höher als der Vergleichswert ohne Allopurinol; er lag bei 353 (218-505) mg/die. Bei gleicher Allopurinoldosis führte somit die RNS-Zulage zu einer Steigerung der Oxypurinausscheidung um das 3,5-fache.

Gruppe II:

Die renale Oxypurinausscheidung unter Normalkost betrug in dieser

Versuchsgruppe 25 (0-46) mg/die, unter Formeldiät allein 36 (5-59) mg/die. 500 Allopurinol/m² führte zu einer Erhöhung um den Faktor 4 auf 156 (97-306) mg/die.

Das steady state vor Allopurinolgabe war, wie bei Gruppe I, nicht nur annähernd gleich, sondern identisch mit dem der purinfreien Phase. Allopurinol führte zum Anstieg auf 450 (320-713) mg/die. Bei gleicher Allopurinoldosis führte also die RNS-Zulage zu einer Steigerung der renalen Oxypurinausscheidung um das dreifache.

Sämtliche Einzelwerte sind in Tabelle 6 zusammengestellt, die täglichen Mittelwerte der Versuchspersonen in Tabelle 7 bzw. Abbildung 7-10, die Steigerungsfaktoren in Abbildung 6.

2.3. Renale Kreatininausscheidung

Die renale Kreatininausscheidung ist von der Masse der intakten Muskulatur abhängig und weitgehend unabhängig von der Nahrungszufuhr. Kreatinin erscheint als Endprodukt des Muskelstoffwechsels im Harn. Somit ist die Ausscheidung bei einer gesunden Person mit gleichbleibender Tätigkeit annähernd konstant. Aus diesem Grund kann die Bestimmung der Kreatininausscheidung zur Kontrolle einer vollständigen Sammlung des 24-Stunden-Urins herangezogen werden (Merck, 1974).

Die Normalwerte der Kreatininausscheidung sind beim Mann bis 2,0 g/die, bei der Frau bis 1,5 g/die (Siegenthaler, 1976). Die Werte unserer Versuchspersonen lagen alle im Normbereich, es zeigten sich keine nennenswerten Schwankungen (siehe Tabelle 9 und 10).

V. Diskussion

Harnsäure ist im Extrazellulärraum gleichmäßig verteilt. Beim Gesunden werden zwei Drittel über die Nieren eliminiert, das restliche Drittel wird in den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden und dort bakteriell abgebaut (Sorensen, 1960). Der Schwankungsbereich der fraktionellen Harnsäureausscheidung ist groß, die extrarenale Ausscheidung beträgt nach Literaturangaben bei gesunden Männern zwischen 10 und 60 Prozent (Löffler et al., 1983).

Die Anwendung chemisch definierter Purinquellen zur Untersuchung des Harnsäurestoffwechsels wurde erstmals von Nugent und Tyler (1959) beschrieben. Eine solche Versuchsanordnung läßt auch unterschiedliche Wirkungen von Medikamenten bei unterschiedlicher Diätform erkennen (Zöllner und Gröbner, 1971).

Nach Zöllner und Griebisch (1973) ist über eine Spanne von 0-4g RNS/die der Anstieg der Harnsäureausscheidung der zugeführten RNS-Menge proportional. Es ergab sich bei ihren Untersuchungen folgende Beziehung für die Zunahme der renal Harnsäureausscheidung unter RNS:

$$y = 140a + b$$

a: Zugeführte RNS-Menge (g/die)

b: Harnsäureausscheidung unter purinfreier Diät: 330 mg/die

y: Harnsäureausscheidung (mg/die)

Dies stimmt gut mit unseren Ergebnissen überein. Bei unseren Untersuchungen lag die durchschnittliche endogene Harnsäureausscheidung mit 367 mg/die etwas höher als in der oben genannten Arbeit. Die Ausscheidung nach RNS-Zufuhr blieb niedriger (875 mg/die), so daß sich folgende Beziehung ergab:

$$y = 117a + b$$

Subtrahiert man von der renalen Gesamtpurinausscheidung der Kontrollphase II (RNS-Zulage) die renale Gesamtpurinausscheidung der Kontrollphase I (purinfrei), die der endogenen Purinproduktion entspricht, so erhält man die aus oral zugeführten Purinen stammende Menge der Gesamtpurinausscheidung (exogene Purine). Bei unseren Versuchspersonen wurden im Durchschnitt 47,6 Prozent der zugeführten Purinmenge renal eliminiert; minimal waren es 38,8 Prozent, maximal 59,3 Prozent (vergleiche Tabelle 17). Der von uns gefundene Mittelwert stimmt sehr gut mit dem von Zöllner et al. (1972) angegebenen Wert von 50 Prozent überein. Dieser betrifft zwar die Harnsäure alleine, kann aber bei fehlender Allopurinolzufuhr und damit sehr geringer Oxypurinausscheidung mit der Gesamtpurinausscheidung verglichen werden.

Bei unseren Untersuchungen wurden zwei verschiedene Dosierungen von Allopurinol je einmal unter purinfreier Formeldiät und unter zusätzlicher Zufuhr von Ribonukleinsäure verwendet. Die Ergebnisse anderer Autoren sind mit unseren Untersuchungen nicht streng vergleichbar, da neben einer unterschiedlichen Basisdiät (purinarmer Diät statt purinfreier Formeldiät) auch RNS-Dosis und Allopurinoldosis unterschiedlich waren. Die meisten Arbeiten stimmen jedoch darin überein, daß bei Allopurinolgabe der durchschnittliche Abfall der renalen Harnsäureausscheidung unter Purinzufuhr größer war als unter Basisdiät, bestätigen also die Ergebnisse von Zöllner und Gröbner (1970), wonach Allopurinol eine unterschiedliche Wirkung auf die endogene und exogene Harnsäurebildung ausübt (vgl. Tabelle 11).

Die von uns gewählten Allopurinol-Dosen senkten die endogene Harnsäureausscheidung um durchschnittlich 36 (250 mg /m²) bzw. 47,5 (500 mg/m²) Prozent. Durch die doppelte Dosis wurde somit die Wirkung nur noch um ein Drittel gesteigert. Bei Zulage von RNS stieg die renale Harnsäure-

ausscheidung aller 8 Versuchspersonen um durchschnittlich 510 auf 877 mg/die an. Unter einer Allopurinoldosis von 250 mg/m² sank die Harnsäureausscheidung von 861 auf 408 mg/die entsprechend 52,5 Prozent des Ausgangswertes ab und erreichte damit nahezu den Mittelwert dieser Gruppe unter purinfreier Diät alleine (387 mg/die). Unter 500 mg Allopurinol/m² sank die Harnsäureausscheidung um 609 auf 284 mg/die entsprechend 68 Prozent, der erreichte Wert der renalen Harnsäureausscheidung (347 mg/die) lag somit noch unter demjenigen unter purinfreier Diät alleine (Durchschnitt aller acht Versuchspersonen 367 mg/die). Unter beiden Dosierungen blieb jedoch die Harnsäureausscheidung bei RNS-Zulage höher als unter Formeldiät allein.

Zöllner und Gröbner (1970) beschrieben die Wirkung von Allopurinol in diesem Zusammenhang als eine "Elimination der exogenen Uratquote". Es ist unter der gegebenen Versuchsanordnung während Purinzufuhr natürlich nicht zu unterscheiden, ob ein Teil der Harnsäurebildung (aus endogener Synthese oder aus Nahrungspurinen) vorwiegend oder ob beide Quellen von der Wirkung des Allopurinols zu gleichen Teilen betroffen sind. Die Verteilung der Xanthinoxidase beim Menschen (nennenswerte Aktivität nur in Leber und Dünndarm) legt die Vermutung nahe, daß unter purinfreier Diät die Harnsäurebildung vorwiegend in der Leber durch Allopurinol gehemmt wird. Da im Dünndarm nicht nur eine hohe Aktivität der Xanthinoxidase, sondern sämtlicher zum Abbau von Purinverbindungen erforderlicher Enzyme vorliegt, ist anzunehmen, daß Nahrungspurine bereits hier weitgehend oder vollständig zu Harnsäure abgebaut werden und Allopurinol hier die Harnsäurebildung aus Nahrungspurinen hemmt. Nimmt man an, daß Allopurinol diese vollständig hemmt, dann ist der von Zöllner und Gröbner gewählte Ausdruck "Elimination der exogenen Uratquote" richtig.

Eine vollständige Hemmung der Harnsäurebildung aus oral zugeführten Purinen bei ansonsten gegenüber den Verhältnissen unter purinfreier Diät unverändertem Metabolismus würde bedeuten, daß mit und ohne orale Purinzufuhr unter einer bestimmten Allopurinoldosis gleiche Harnsäurespiegel erreicht werden. Dies ist jedoch nicht der Fall (siehe Tabelle 16 und Abbildung 5). Unter $250 \text{ mg Allopurinol/m}^2$ sank die renale Harnsäureausscheidung auf durchschnittlich 248 mg/die (purinfreie Diät) bzw. 408 mg/die (RNS-Zulage), die entsprechenden Ergebnisse unter 500 mg/m^2 waren 182 bzw. 284 mg/die .

Diese Werte würden einer Hemmung der exogenen Harnsäurebildung um 74 bzw. 86 Prozent entsprechen. Wir halten es deshalb für besser, von einer "vorwiegenden Hemmung der Harnsäurebildung aus exogenen Purinen" als von einer Elimination zu sprechen. Die dargestellte Berechnung geht davon aus, daß durch orale Purinzufuhr die durch Allopurinol bedingte Hemmung der endogenen Harnsäuresynthese nicht signifikant beeinflußt wird, was möglich, aber bisher nicht experimentell überprüft ist.

Wäre die Wirkung des Allopurinols allein auf eine Hemmung der Xanthinoxidase zurückzuführen, dann müßte unter Allopurinolbehandlung der Anstieg der Oxypurinausscheidung genau so groß sein wie der Abfall der Harnsäureausscheidung. Die renale Gesamtpurinausscheidung dürfte sich also unter Allopurinol nicht ändern. Die meisten Autoren stimmen jedoch darin überein, daß die Gesamtpurinausscheidung unter Allopurinol vermindert ist (Rundles, 1966; Chalmers et al., 1968; Zöllner und Gröbner, 1970), was üblicherweise als "Purindefizit" bezeichnet wird.

Einige dieser Untersuchungen sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

Von allen Autoren wird berichtet, daß die Werte der renalen Oxypurinausscheidung bei den einzelnen Versuchspersonen stärker von einander abweichen als die der Harnsäureausscheidung. Außerdem ist der relative Fehler bei der Bestimmung der sehr geringen Oxypurinausscheidung in der Versuchsphase ohne Allopurinol größer als bei der Harnsäurebestimmung. Was die Zunahme der Oxypurinausscheidung unter Allopurinol betrifft, so lassen die in Tabelle 12 dargestellten Ergebnisse vermuten, daß die Oxypurinausscheidung mit Erhöhung der RNS-Dosis nahezu linear zunimmt, bei gleicher RNS-Zulage jedoch eine höhere Allopurinoldosis einen deutlich geringeren Effekt hat.

Die beschriebene Methode nach Klinenberg et al. (1967) zur enzymatischen Bestimmung der Oxypurine ist hochspezifisch, reproduzierbar und genau. Urikase ist für das Substrat Harnsäure spezifisch. Xanthinoxidase reagiert zwar mit vielen verschiedenen Purinen und Aldehyden, hat aber bei der beschriebenen Anwendung ebenfalls einen hohen Grad an Spezifität, da Xanthin und Hypoxanthin die einzigen natürlich vorkommenden Purine sind, aus denen bei der Oxydation durch Xanthinoxidase Harnsäure entsteht. Da im Reaktionsgemisch ein Überschuß an Xanthinoxidase vorhanden ist, interferiert Allopurinol nicht mit der Bestimmung der Oxypurinkonzentration. Neben Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure werden beim Menschen noch einige weitere im endogenen Stoffwechsel anfallende Purinverbindung renal ausgeschieden. Im Vergleich zu den drei oben genannten Basen handelt es sich um sehr geringe Mengen, die, soweit bekannt, durch orale Purinzufuhr und Allopurinolbehandlung nicht beeinflusst werden. Sie können deshalb in diesem Zusammenhang vernachlässigt werden, die Summe von Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure ist als Maß für die Gesamtpurinausscheidung ausreichend genau.

Bei unseren Versuchspersonen war die Gesamtpurinausscheidung unter RNS-Zulage in allen Fällen durch Allopurinol vermindert, unter purinfreier Diät in sechs von acht Fällen. Zwei der Versuchspersonen, die die höhere Allopurinoldosis erhielten, zeigten unter purinfreier Diät einen geringen Anstieg der Gesamtpurinausscheidung, der im Falle der Versuchsperson 5 unter zwei Prozent, also im Fehlerbereich der Methodik, im Falle der Versuchsperson 8 bei acht Prozent lag. Eine Steigerung der renalen Purinausscheidung durch Allopurinol ist nicht bekannt, die Beobachtung kann nach den gegenwärtigen Wissenstand nur mit unerlaubter Zufuhr purinhaltiger Nahrung oder als Zufallsergebnis im Rahmen der Üblichen bei biologischen Untersuchungen zu beobachtenden Schwankungen erklärt werden. Gegen die erste Erklärung spricht, daß die Schwankungen der Harnsäure- und Oxypurinausscheidung bei dieser Versuchsperson nicht größer waren als bei den übrigen Versuchsteilnehmern.

Steady state-Werte der einzelnen Versuchspersonen, Durchschnittswerte der beiden Gruppen unter Allopurinolgaben sowie prozentuale Änderungen sind in Tabelle 14 bzw. Abbildung 17 dargestellt, die Einzelwerte und täglichen Durchschnittswerte aller Versuchspersonen in Tabelle 13 und Tabelle 15, die täglichen Durchschnittswerte der beiden Gruppen in Abbildung 11-14.

Die Aussage von Yü und Gutman (1964) sowie Hitchings (1966), daß vor allem Patienten mit einer hohen Harnsäureproduktion ein Purindefizit zeigen, können wir insofern bestätigen, als unsere Versuchspersonen bei einer hohen Harnsäureausscheidung (RNS-Zulage) ein größeres Purindefizit als bei niedriger Ausscheidung (purinfreie Diät allein) aufwiesen. Die Untersuchung von Patienten mit partiellem und vollständigem HGPRT-Mangel (Wyngaarden und Kelley, 1983) zeigte jedoch, daß bei diesen Patienten trotz sehr hoher Harnsäureproduktion nur ein geringes

oder gar kein Purindefizit auftritt.

Das große Purindefizit ist somit auf diejenigen Fälle beschränkt, die eine hohe Harnsäuresynthese als Folge hoher oraler Purinzufuhr (RNS-Zulage) aufweisen. Dies kann man dahingehend interpretieren, daß das Purindefizit Folge einer verminderten Purinresorption aus dem Darm ist. Eine Hemmung der endogenen Purinsynthese durch orale Purinzufuhr ist in der Theorie vorstellbar, es sprechen jedoch sämtliche experimentellen Ergebnisse dagegen (Zöllner und Gröbner, 1977). Eine vermehrte Bildung von Allopurinol- und Oxipurinoribonukleotid, Hemmstoffen der Purinbiosynthese, als Folge oraler Purinzufuhr ist so gut wie ausgeschlossen.

Die Änderung der renalen Gesamtpurinausscheidung durch Allopurinol zeigte bei unseren Versuchspersonen eine große Schwankungsbreite. Im Falle der purinfreien Diät war die mittlere Änderung bei unterschiedlicher Allopurinoldosierung nicht sicher verschieden (Abfall um 80 bzw. 58 mg/die); es bestand somit keine Dosisabhängigkeit der Wirkung. Dies stimmt mit früheren Untersuchungen im gleichen Labor überein, bei denen insgesamt vier verschiedene Dosierungen (125, 250, 375, 500 mg/m²) bei jeweils vier Versuchspersonen untersucht wurden und (bei Einzeldosen zwischen 200 und 1000 mg/die) ebenfalls keine Dosisabhängigkeit festgestellt werden konnte (Löffler et al., 1981).

Bei RNS-Zulage zur Formeldiät senkte die doppelte Allopurinoldosis die renale Gesamtpurinausscheidung um durchschnittlich 23 (15 bis 27) Prozent, die einfache Dosis lediglich um 16 (5,4 bis 30) Prozent. Unter RNS-Zulage ließ sich somit eine Dosisabhängigkeit des Purindefizits erkennen, die allerdings gering war (siehe Tabelle 15 und Abbildung 16). Eine unter RNS-Zulage bestehende, unter purinfreier Diät jedoch nicht nachweisbare Dosisabhängigkeit kann als Folge einer

Dosisabhängigkeit der Hemmung der Purinresorption interpretiert werden.

Zusammenfassend unterstreichen unsere Ergebnisse die Bedeutung der Hemmung der Purinresorption als Bestandteil der therapeutischen Wirkung von Allopurinol.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, in wie weit exogen zugeführte Purine die Wirksamkeit von Allopurinol beeinflussen und wie sich eine Dosisverdopplung von Allopurinol hinsichtlich dieser Frage auswirkt. Gemessen wurde die renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung im 24-Stunden-Urin.

Die Untersuchungen wurden in zwei Versuchsperioden von je 18 Tagen Dauer an acht gesunden Versuchspersonen durchgeführt. Der ersten Periode ging eine dreitägige Vorphase unter Normalkost voraus. Während der ersten Periode erhielten die Versuchspersonen eine purinfreie Formeldiät, während der zweiten Periode zusätzlich 4 g Ribonukleinsäure pro $1,73\text{m}^2$ Körperoberfläche in vier gleichen Portionen über den Tag verteilt. Vom 11. bis 18. Tag beider Perioden erhielten je vier Versuchspersonen 250 mg bzw. 500 mg Allopurinol/ m^2 Körperoberfläche.

Erwartungsgemäß fiel die renale Harnsäureausscheidung unter purinfreier Diät ab (von durchschnittlich 670 auf 360 mg) und stieg unter Zufuhr von Ribonukleinsäure an (auf durchschnittlich 875 mg). 250 mg/ m^2 Allopurinol senkten die Harnsäureausscheidung unter purinfreier Diät auf 248 mg (um 36 Prozent), unter Ribonukleinsäurezufuhr auf 408 mg (um 52,5 Prozent). 500 mg Allopurinol / m^2 senkte die Harnsäureausscheidung auf 182 mg (47,5 Prozent) bzw. 284 mg (68Prozent). Die Verdopplung der Allopurinoldosis führte zu einer um ca. ein Drittel stärkeren Wirkung.

Die renale Oxypurinausscheidung blieb unter purinfreier Formeldiät mit und ohne Zulage von Ribonukleinsäure unverändert. Unter 250 mg Allopurinol stieg sie auf 100 mg (purinfreie

Diät) bzw. 353 mg pro Tag (RNS-Zulage) an. Die entsprechenden Werte für 500 mg Allopurinol/m² waren 156 bzw. 450 mg pro Tag.

Die Harnsäurebildung aus oral zugeführten Purinen wurde durch Allopurinol sehr viel stärker gehemmt als diejenige aus endogenen Purinen. Die endogene Uratquote wurde durch 250 mg Allopurinol/m² um 36 Prozent, durch 500 mg um 47,5 Prozent gesenkt, die exogene Uratquote um 74 bzw. 85,5 Prozent.

Die Änderung der Gesamtpurinausscheidung (Purindefizit) durch Allopurinol zeigte unter purinfreier Diät keine Dosisabhängigkeit, unter oraler Purinzufuhr führte die Verdopplung der Allopurinoldosis zu einer geringen Erhöhung des Purindefizits. Unter Zulage von Nahrungspurinen wird also die Gesamtpurinausscheidung durch Allopurinol stärker vermindert als unter purinfreier Diät, vermutlich als Folge einer verminderten intestinalen Purinresorption unter Allopurinol.

VII. ABBILDUNGEN

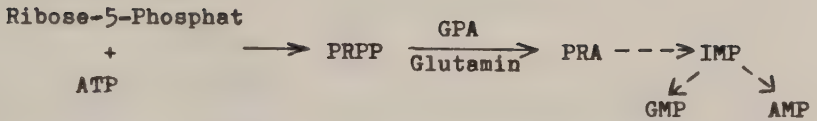


Abb.1: Schematische Darstellung der Purinsynthese.

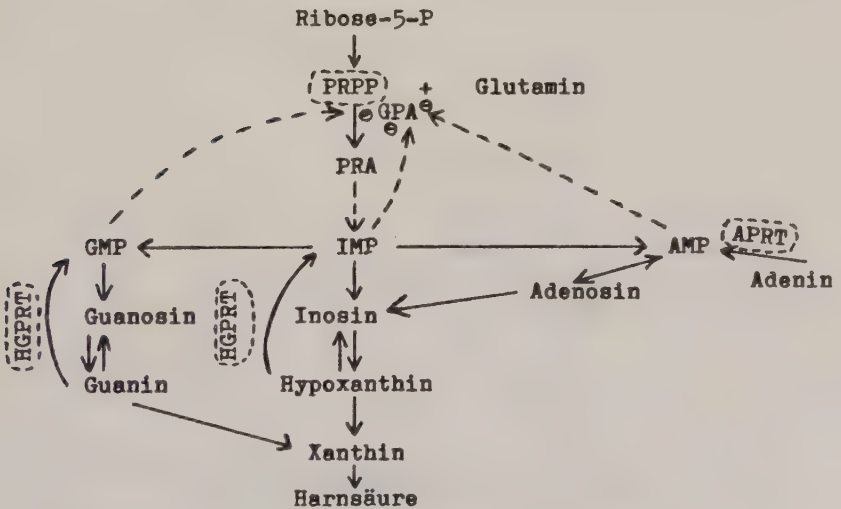


Abb.2: Schematische Darstellung der Regulation des Purinstoffwechsels.

⊖ = Hemmung

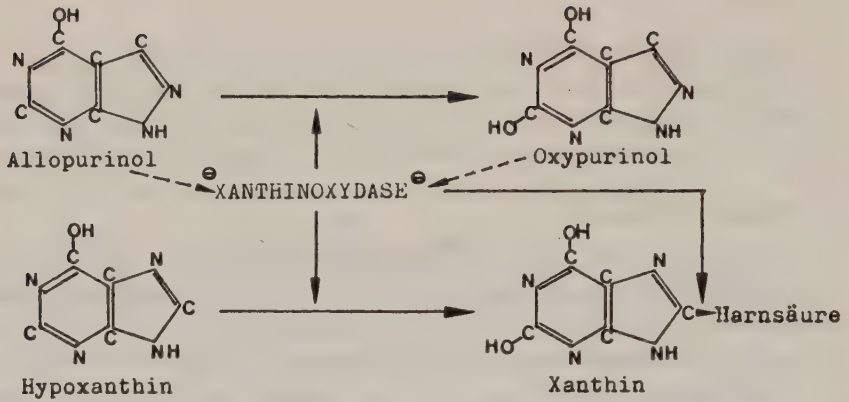


Abb.3: Die Wirkung von Allopurinol auf die Xanthinoxidase.

⊖ = Hemmung

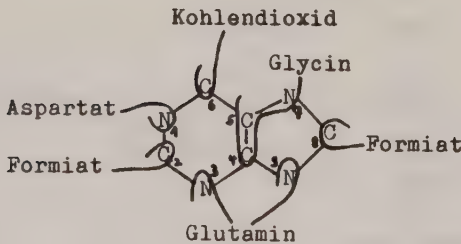


Abb.1a : Herkunft der verschiedenen Atome im Purinring der Harnsäure

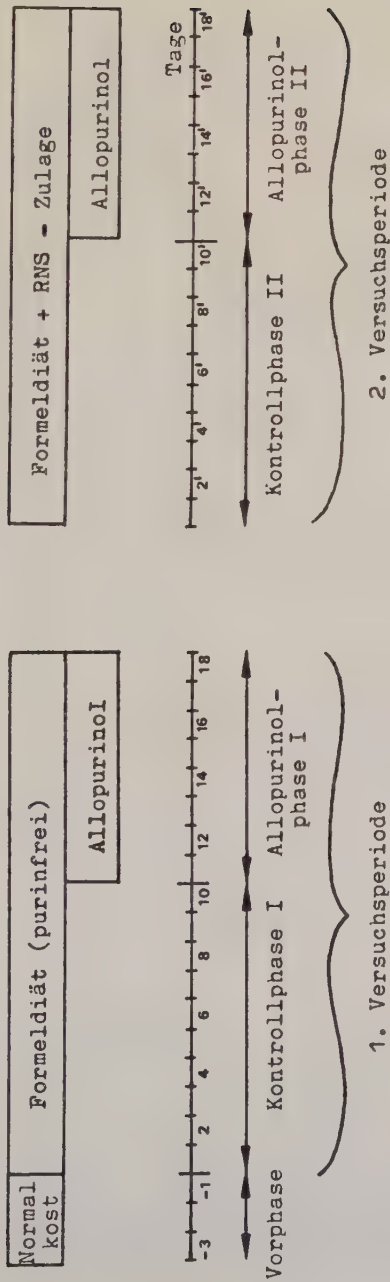


Abb.4 : Schematische Darstellung des Versuchsablaufes.

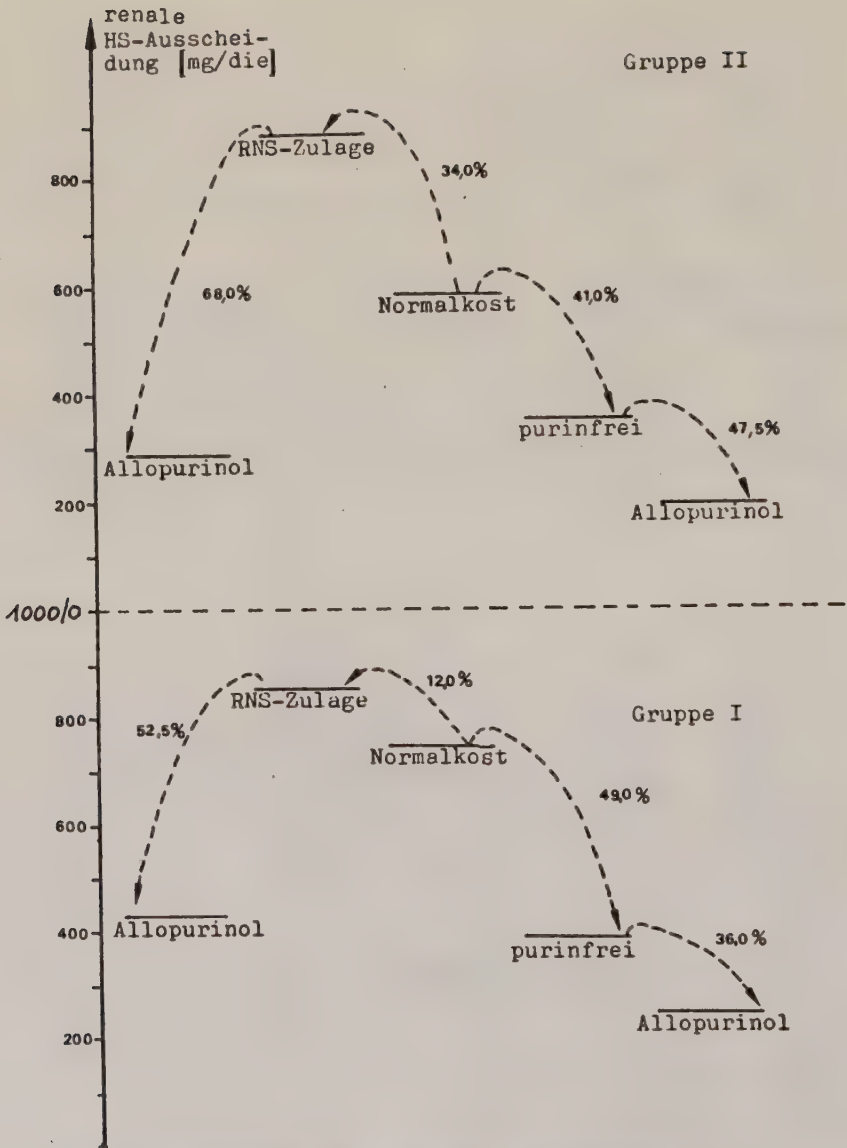


Abb. 5: Veränderung der renalen Harnsäureausscheidung durch Allopurinol und durch Formeldiät ohne/mit RNS-Zulage. Oben sind die Durchschnittswerte der Versuchsgruppe II (500mg Allopurinol/m²) dargestellt, unten die der Versuchsgruppe I (250mg Allopurinol/m²). Die Prozentzahlen geben die Änderungen in Pfeilrichtung an.

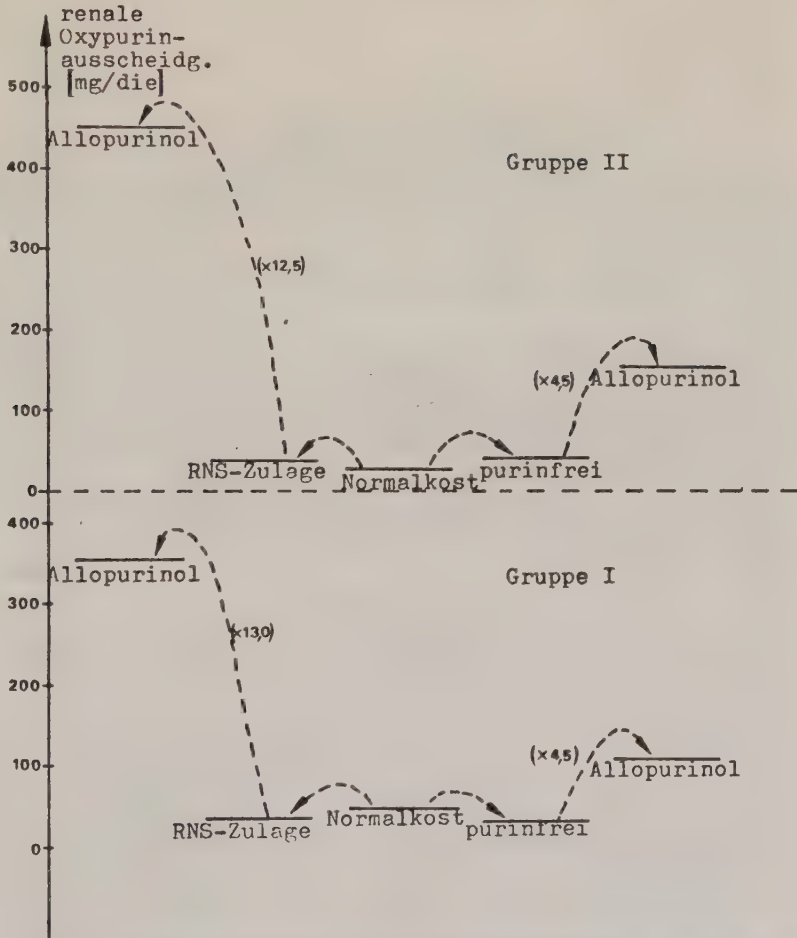


Abb.6: Veränderung der renalen Oxypurinausscheidung durch Allopurinol und durch Formeldiät ohne/mit Zulage von RNS. Oben sind die Durchschnittswerte der Versuchsgruppe II (500mg Allopurinol/m²) dargestellt, unten die der Versuchsgruppe I (250mg Allopurinol/m²). In Klammern sind die Steigerungsfaktoren aufgeführt.

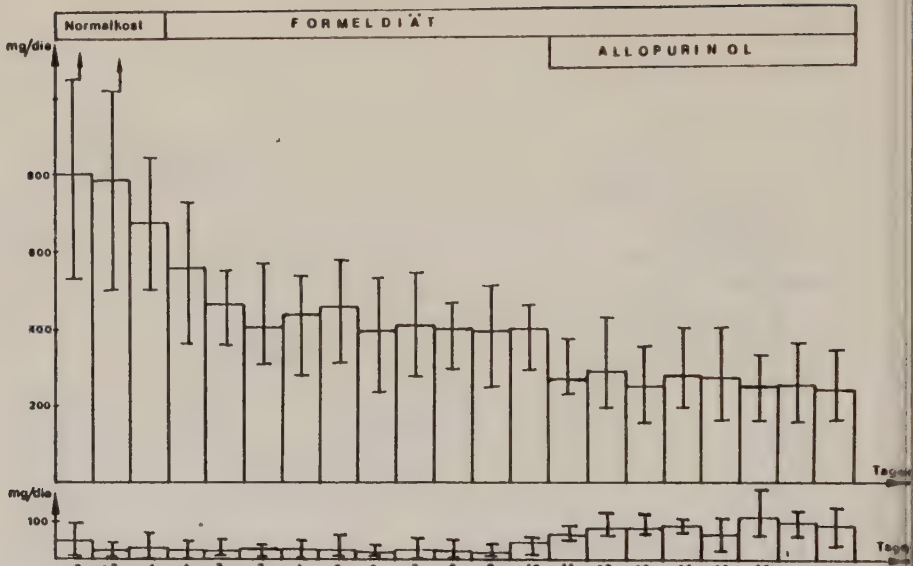


Abb. 7: Renale Harnsäureausscheidung (oben) und Oxypurinausscheidung (unten) unter Formeldiät und 250 mg Allopurinol/m²; tägliche Durchschnittswerte der Versuchspersonen mit Angabe des Schwankungsbereiches.

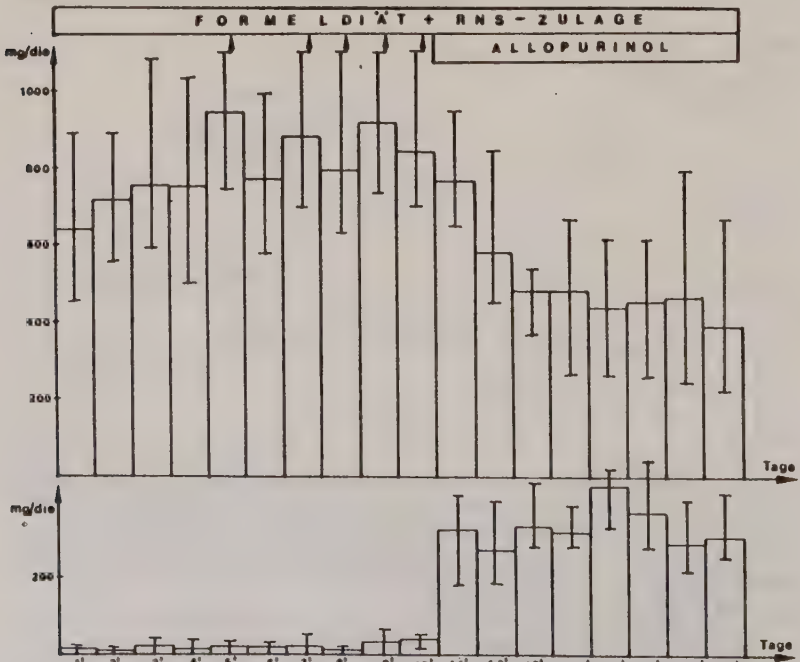


Abb. 8: Renale Harnsäureausscheidung (oben) und Oxypurinausscheidung (unten) unter Formeldiät mit einer RNS-Zulage von 4g/1,73m² x die und 250mg Allopurinol/m²; tägliche Durchschnittswerte der Versuchspersonen mit Angabe des Schwankungsbereiches.

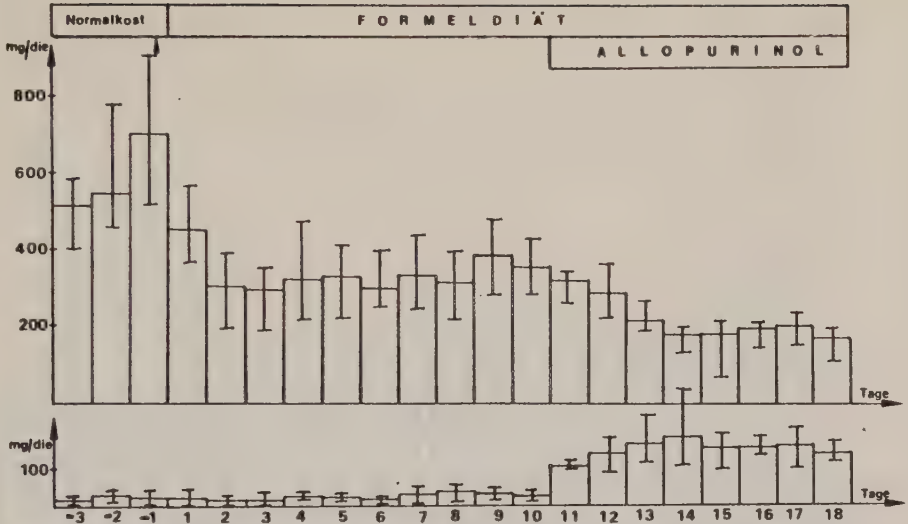


Abb. 9: Renale Harnsäureausscheidung (oben) und Oxypurinausscheidung (unten) unter Formeldiät und 500mg Allopurinol/m²; tägliche Durchschnittswerte der Versuchspersonen mit Angabe des Schwankungsbereiches.

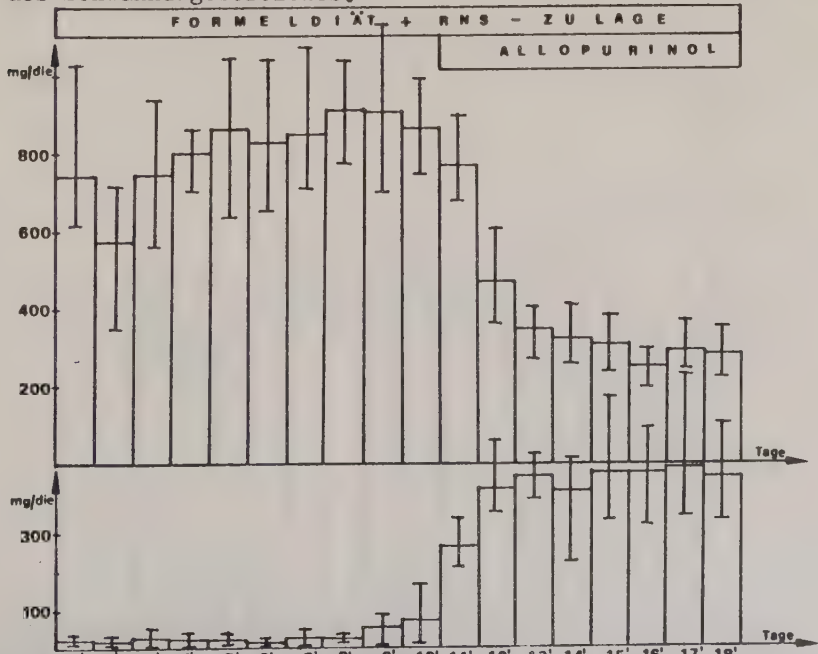


Abb. 10: Renale Harnsäureausscheidung (oben) und Oxypurinausscheidung (unten) unter Formeldiät mit einer RNS-Zulage von 4g/1,73m² x die und 500mg Allopurinol/m²; tägliche Durchschnittswerte der Versuchspersonen mit Angabe des Schwankungsbereiches.

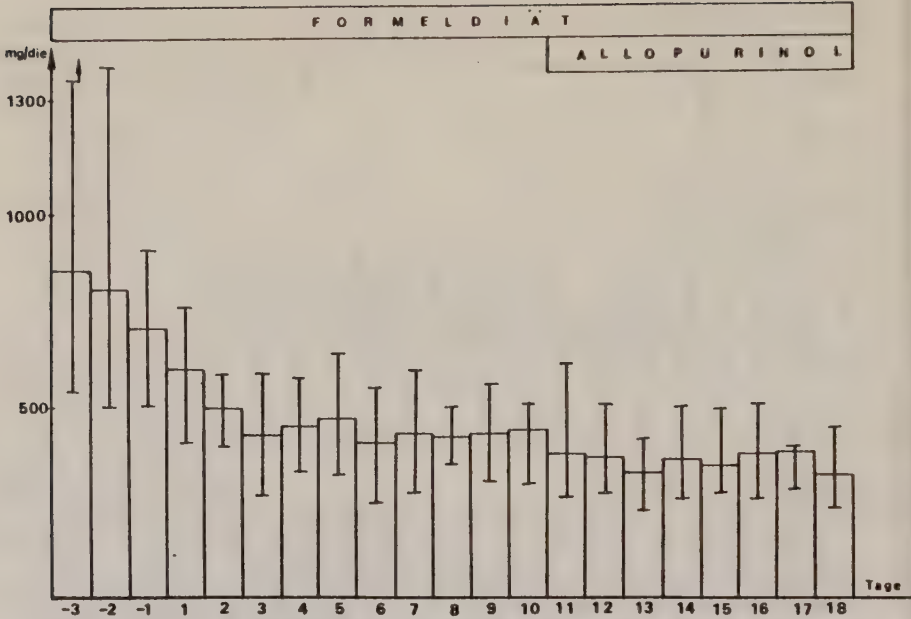


Abb.11: Renale Gesamtpurinausscheidung unter Formeldiät und $250\text{mg}/\text{m}^2$ Allopurinol; tägliche Durchschnittswerte der Versuchspersonen mit Angabe des Schwankungsbereiches.

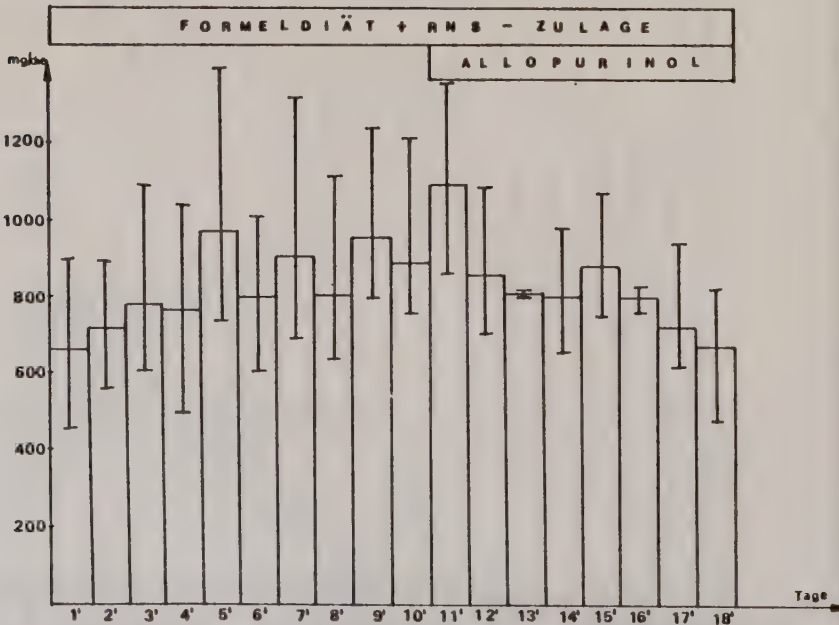


Abb.12: Renale Gesamtpurinausscheidung unter oraler Purinzufuhr ($4\text{g}/1,73\text{m}^2 \times \text{die RNS}$) und $250\text{mg}/\text{m}^2$ Allopurinol; tägliche Durchschnittswerte der Versuchspersonen mit Schwankungsbereich.

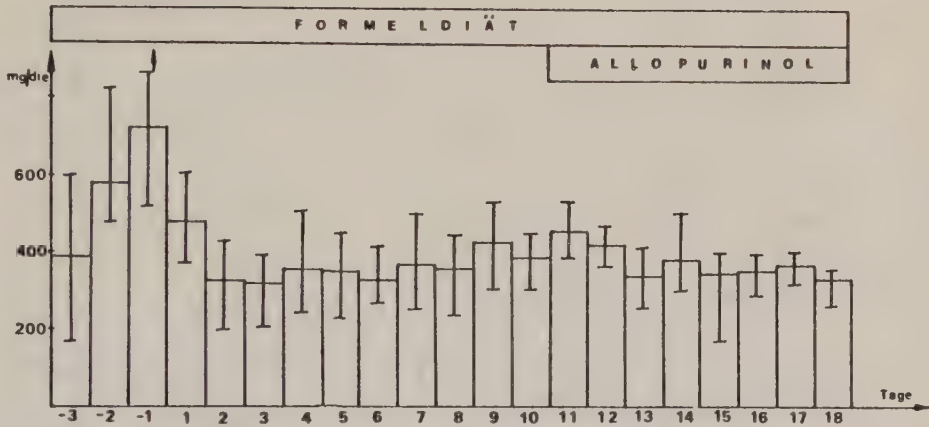


Abb.13: Renale Gesamtpurinausscheidung unter Formeldiät und 500mg/m² Allopurinol; tägliche Durchschnittswerte der Versuchspersonen mit Angabe des Schwankungsbereichs.

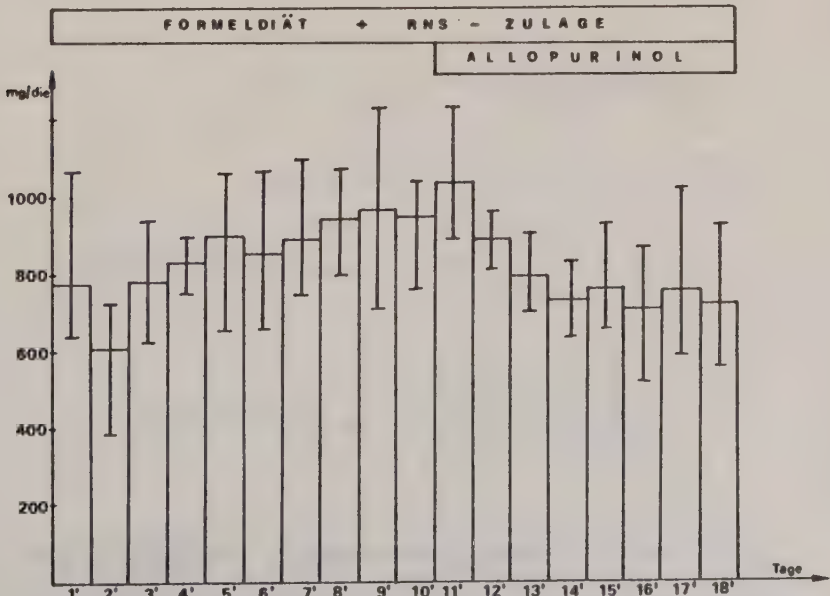


Abb.14: Renale Gesamtpurinausscheidung unter oraler Purinzufuhr (4g/1,73m² die RNS) und 500mg/m² Allopurinol; tägliche Durchschnittswerte der Versuchspersonen mit Schwankungsbereich.

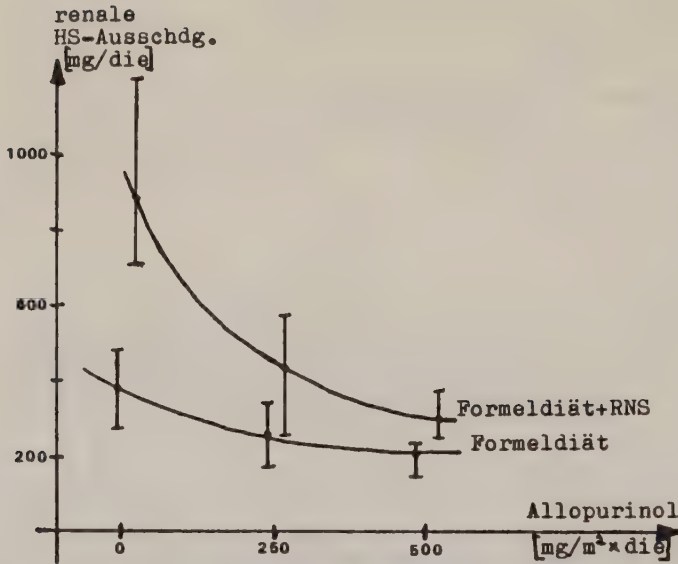


Abb.15: Renale Harnsäureausscheidung in Abhängigkeit von der Allopurinoldosis. Durchschnittswerte der Versuchspersonen mit Schwankungsbereich.

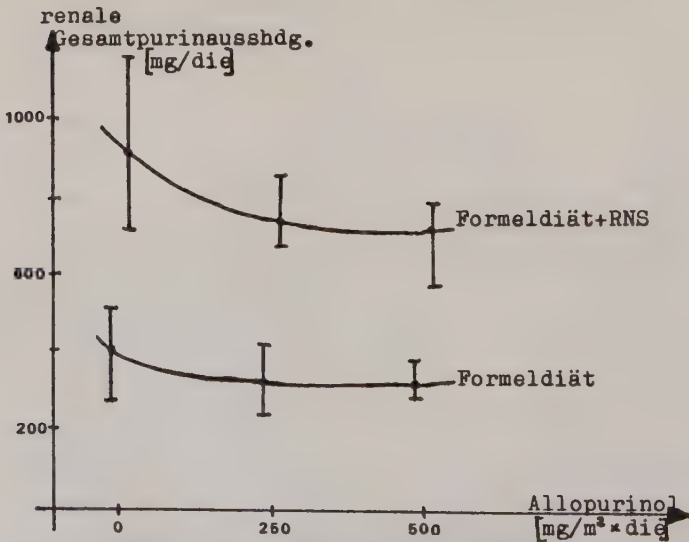


Abb.16: Renale Gesamtpurinausscheidung in Abhängigkeit von der Allopurinoldosis. Durchschnittswerte der Versuchspersonen mit Schwankungsbereich.

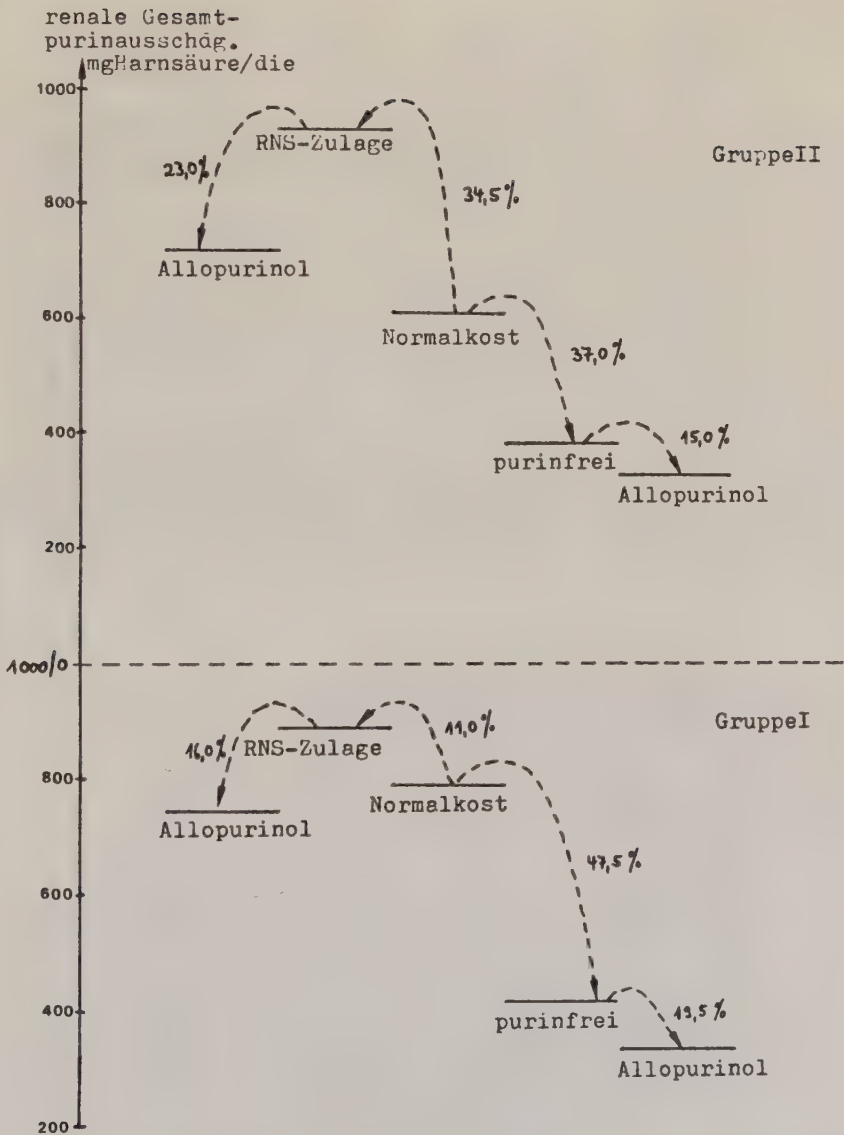


Abb. 17: Veränderung der renalen Gesamtpurinausscheidung durch Allopurinol und durch Formeldiät ohne/mit RNS-Zulage. Oben sind die Durchschnittswerte der Versuchsgruppe II (500mg Allopurinol/m²) dargestellt, unten die der Versuchsgruppe I (250mg Allopurinol/m²). Die Prozentzahlen geben die Änderungen in Pfeilrichtung an.

VIII. TABELLEN

	Nr.	Name	Geschl.	Alter [Jhr]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Körper- ob. [m ²]	Kalor. [kcal]	RNS [g/d]	Allo. [mg/d]
I	1	ML	♀	20	163	63,0	1,67	2405	386	4175
	2	TD	♂	19	178	67,5	1,84	3010	425	4600
	3	DK	♂	22	179	71,5	1,89	3020	437	4725
	4	WK	♂	20	189	78,0	2,07	3360	479	5175
II	5	PP	♂	19	174	67,5	1,81	2965	419	9050
	6	KW	♂	19	193	72,0	2,00	3475	462	10000
	7	TK	♂	21	170	66,0	1,77	2850	409	8850
	8	WB	♂	28	180	82,0	2,01	3090	462	10000

Tab.1: Daten der Versuchspersonen. Alle Versuchspersonen erhielten im zweiten Teil des Versuchs 4g RNS/1,73m² Körperoberfläche. Die Versuchspersonen 1 - 4 erhielten 250mg Allopurinol/m² Körperoberfläche, die Versuchspersonen 5 - 8 500mg/m².

purinfrei			purinfrei+RNS		
Tag	250mg	500mg	Tag	250mg	500mg
-3	802	514			
-2	784	547			
-1	675	695			
1	556	453	1'	641	750
2	462	301	2'	717	585
3	400	294	3'	754	752
4	427	322	4'	750	807
5	447	327	5'	946	821
6	388	296	6'	773	837
7	406	333	7'	878	862
8	393	315	8'	790	917
9	383	385	9'	914	914
10	394	356	10'	842	877
11	268	319	11'	764	782
12	284	291	12'	580	478
13	248	214	13'	478	359
14	274	177	14'	477	332
15	279	175	15'	433	317
16	268	186	16'	448	262
17	284	198	17'	459	297
18	259	167	18'	393	291

Allopurinol

Tab.3 : Renale Harnsäureausscheidung (mg/die), tägliche Durchschnittswerte der Versuchsgruppen.

Allopurinol 250mg/m ²					Allopurinol 500mg/m ²			
P U R I N F R E I E D I Ä T								
Tag \ VP	1	2	3	4	5	6	7	8
-3	566	532	560	1550	584	508	399	567
-2	759	1341	542	493	460	502	451	774
-1	554	504	797	845	702	513	522	1033
1	358	463	675	720	564	365	388	495
2	360	407	548	533	345	189	393	278
3	307	256	567	468	349	184	328	315
4	282	384	508	534	470	215	288	314
5	313	385	517	573	409	219	345	334
6	235	321	529	468	292	249	255	389
7	276	313	494	543	412	242	243	436
8	297	362	465	428	341	216	306	398
9	244	283	491	513	481	278	308	473
10	290	462	367	457	388	283	327	334
11	238	234	367	232	342	263	336	367
12	206	202	429	299	285	223	288	227
13	188	158	347	290	225	137	265	189
14	198	230	395	273	188	133	196	215
15	170	201	399	294	204	66	213	182
16	170	198	305	329	200	146	214	196
17	170	250	346	246	242	157	197	181
18	170	242	335	210	197	108	181	186

P U R I N F R E I E D I Ä T + R N S 4g/1,73m ²								
1'	454	536	686	889	692	663	615	1029
2'	634	554	792	888	348	716	570	704
3'	646	691	590	1087	688	564	815	941
4'	620	500	846	1033	852	805	705	866
5'	740	884	793	1365	956	641	847	1048
6'	629	582	888	994	716	930	657	1045
7'	696	743	752	1322	826	713	829	1070
8'	627	673	757	1103	1033	807	783	1044
9'	727	862	859	1207	1141	704	806	1004
10'	696	707	786	1184	973	750	789	997
11'	646	783	683	945	900	681	716	831
12'	472	452	556	840	447	366	483	616
13'	365	506	525	507	359	276	405	396
14'	267	493	484	662	416	259	308	344
15'	266	380	476	609	386	240	276	364
16'	255	382	549	508	271	202	270	299
17'	245	378	429	630	312	248	254	374
18'	229	220	465	530	350	228	224	361

Allopurinol

Allopurinol

Allopurinol

Allopurinol

Tab. 2 : Renale Harnsäureausscheidung (mg/die), Einzelwerte der Versuchspersonen (VP).

	Tag	$\bar{x}$	σ
Normal I-kost	-3	658	341
	-2	665	282
	-1	685	182
Formeldiät	1	504	131
	2	381	112
	3	347	112
	4	374	110
	5	387	106
	6	342	102
	7	370	110
	8	352	75
	9	384	107
	10	363	64
+RNS-Zulage	1'	696	173
	2'	651	154
	3'	753	170
	4'	778	154
	5'	909	208
	6'	805	168
	7'	870	205
	8'	853	170
	9'	914	174
	10'	860	162

Tab.4: Renale Harnsäureausscheidung (mg/die), $\bar{x}$: tägliche Durchschnittswerte aller Versuchspersonen, σ : Standardabweichung.

	Gruppe I		Gruppe II	
Diätform	$\bar{x}$	Schwankungsbereich	$\bar{x}$	Schwankungsbereich
Normalkost	754	493-1150	585	399-1033
Formeldiät	387	244- 543	347	216- 481
Formeldiät + RNS-Zulage	861	627-1322	893	713-1141

Tab.5: Renale Harnsäureausscheidung beider Gruppen unter verschiedenen Diätformen im Vergleich (mg/die).

Allopurinol 250mg/m ²					Allopurinol 500mg/m ²			
P U R I N F R E I E D I Ä T								
Tag \ VP	1	2	3	4	5	6	7	8
-3	44	11	57	96	-	-	9	30
-2	19	45	14	19	12	43	19	45
-1	34	0	26	68	0	13	41	46
1	50	17	13	31	0	39	19	30
2	37	11	7	52	0	22	32	22
3	38	16	22	41	12	40	0	26
4	51	20	0	42	19	31	39	20
5	17	14	17	65	0	35	14	25
6	11	12	22	38	11	33	22	23
7	0	19	24	57	5	38	27	57
8	15	0	32	52	15	59	46	42
9	13	20	11	46	20	38	36	52
10	14	24	62	53	14	33	40	44
11	56	51	77	88	118	109	101	110
12	67	74	78	126	137	180	92	164
13	72	75	65	126	116	183	117	239
14	67	94	101	111	197	105	306	112
15	55	111	92	24	97	153	189	162
16	74	68	117	184	141	156	182	134
17	91	129	58	119	165	157	202	99
18	36	74	117	134	149	115	172	132
P U R I N F R E I E D I Ä T + R N S 4g/1,73m ²								
1'	0	25	31	-	12	13	26	44
2'	25	0	21	-	12	35	35	8
3'	18	47	21	-	60	12	38	0
4'	13	0	40	11	0	44	46	8
5'	0	38	10	33	14	26	41	14
6'	34	28	0	18	21	18	3	21
7'	0	31	54	0	33	0	51	11
8'	16	15	10	12	19	37	18	19
9'	72	31	0	34	5	91	55	49
10'	66	52	21	28	14	53	168	41
11'	301	408	183	422	208	335	261	237
12'	403	255	190	252	535	372	407	350
13'	453	294	285	303	429	439	502	384
14'	389	284	302	316	416	222	487	490
15'	485	485	332	462	420	328	654	396
16'	505	384	280	312	320	365	543	571
17'	403	242	218	309	341	713	452	345
18'	418	260	255	296	333	581	457	376

Allopurinol

Allopurinol

Tab.6 : Renale Oxypurinausscheidung (mg/die), Einzelwerte der Versuchspersonen (VP).

Tag	purinfrei		purinfrei+RNS		
	250mg	500mg	Tag	250mg	500mg
-3	52	20			
-2	24	30			
-1	32	25			
1	28	22	1'	14	24
2	27	19	2'	12	23
3	29	20	3'	22	28
4	28	27	4'	16	25
5	28	25	5'	20	24
6	21	22	6'	20	16
7	25	32	7'	21	24
8	25	41	8'	13	23
9	23	37	9'	34	50
10	39	33	10'	42	69
11	68	110	11'	329	260
12	86	143	12'	275	416
13	85	164	13'	334	439
14	93	180	14'	323	404
15	71	150	15'	441	450
16	111	153	16'	370	450
17	100	156	17'	293	463
18	90	142	18'	307	437

Allopurinol

Tab.7: Renale Oxypurinausscheidung (mg/die), tägliche Durchschnittswerte der Versuchsgruppen.

	Tag	$\bar{x}$	σ
Normal -kost	-3	35	20
	-2	32	16
	-1	29	21
	1	25	14
Formeldiät	2	23	16
	3	24	14
	4	28	15
	5	26	17
	6	22	9
	7	28	20
	8	33	19
	9	30	14
	10	36	16
	11	19	14
+RNS-Zulage	12	17	13
	13	24	20
	14	20	18
	15	22	14
	16	18	11
	17	22	21
	18	18	8
	19	42	29
	20	55	45

Tab.8: Renale Oxypurinausscheidung (mg/die), $\bar{x}$: tägliche Durchschnittswerte aller Versuchspersonen, σ : Standardabweichung.

Allopurinol 250mg/m ²					Allopurinol 500mg/m ²			
P U R I N F R E I E D I Ä T								
Tag	VP 1	2	3	4	5	6	7	8
-3	1340 1260	1520 1338	820 1919	1920 3802	780 -	410 -	900 1530	1200 1368
-2	1510 1601	2980 3874	690 1601	770 1186	800 1968	570 1653	1080 1512	1620 1750
-1	1230 1230	1540 2218	1310 2070	1610 2157	1360 1659	1040 1602	1270 1727	2040 2244
1	1000 1080	620 1810	1330 2101	1770 2018	870 1653	1200 2088	1520 1702	1490 1788
2	480 1171	760 2113	1480 1954	900 2016	1760 1654	880 1461	880 1426	1080 1426
3	840 1226	640 1382	1120 2038	960 1920	1170 1661	890 1602	890 1709	1320 1901
4	1140 1003	1300 2366	1890 2230	1200 2040	1870 2132	1130 1944	1030 1730	1540 1817
5	750 1275	1130 1718	1370 2110	1130 2192	1330 1809	940 1598	1130 1718	1470 1588
6	740 1068	950 1330	1770 1310	940 1692	1060 1548	690 1036	880 1619	1270 1778
7	870 1201	1060 1675	1180 2030	1040 2059	1040 1768	1020 1632	1080 1302	1260 1865
8	880 1056	1100 1980	1260 2041	990 1386	980 1960	940 1654	1300 1210	1060 1463
9	650 1118	1000 1560	1110 1931	1020 2040	800 1824	1110 1892	1120 1950	1220 1903
10	1350 1242	1580 2654	1140 1870	1010 1780	920 1766	1120 1711	940 1673	980 -
11	640 1229	1700 1462	1390 2280	1030 1669	940 1899	1060 1568	1080 1728	1170 1470
12	1400 1232	1090 1476	1110 2020	990 1884	1050 1848	1060 1781	1120 1770	1100 1427
13	650 1248	830 1262	1240 1736	1120 1814	700 1610	890 1673	1060 1717	910 1584
14	640 1357	1700 1904	1620 2009	1080 2030	820 1673	910 1620	850 1547	910 1110
15	670 1487	1640 1968	1470 1970	1060 2226	1760 1936	1020 1652	970 1746	1320 2165
16	580 1322	2080 1456	1110 1931	1080 2462	1010 1737	890 1744	820 1525	1070 1498
17	630 1499	1610 1673	1240 2083	1080 2052	940 1861	1030 1792	960 1766	1160 1856
18	790 1359	1560 1966	1090 2049	850 1819	1030 1772	960 1766	850 1615	1200 1824
$\bar{x}$	629 1232	921 1820	1030 1983	1050 1950	1058 1784	1040 1679	1052 1654	1070 1674
σ	448 134	604 414	555 202	509 233	480 139	451 208	405 166	410 251

Allopurinol

Tab.9: Urinvolumina (ml/die) (jeweils oberer Wert) und renale Kreatininausscheidung (mg/die) (jeweils unterer Wert) der einzelnen Versuchspersonen während der ersten Versuchsperiode.

$\bar{x}$ und σ : Mittelwert und Standardabweichung.

		Allopurinol 250 mg/m ²				Allopurinol 500 mg/m ²			
		P U R I N F R E I E D I Ä T + 4 g/m ² R N S							
VP Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	
1'	1310	900	1130	1670	990	1020	1020	1460	
	1231	1422	1853	2271	1148	1571	1612	1781	
2'	720	1030	1200	1000	1540	590	820	1600	
	1109	1174	1776	2000	2033	1192	1607	1728	
3'	1010	990	1180	1080	990	980	940	1630	
	1232	1980	1274	1879	1327	1725	1560	1728	
4'	1010	1050	1220	900	1840	1030	830	1500	
	1131	1260	1781	2106	1656	2060	1394	1710	
5'	890	1530	1350	950	1100	1050	1360	1880	
	1157	2050	1944	2166	1430	2121	1741	1805	
6'	560	700	1320	810	1660	780	1100	1380	
	1075	1302	1848	2057	2324	1669	1584	1546	
7'	840	1630	1020	1050	950	810	790	1300	
	1142	1500	2020	2100	1520	1312	1675	1508	
8'	650	740	1330	970	1080	870	1020	1270	
	1053	1658	1995	1979	1620	1601	1836	1676	
9'	740	1240	1360	980	1070	1100	920	1300	
	1169	1860	1932	2136	1263	1518	1693	1768	
10'	1250	1040	1200	1260	1140	1000	990	1370	
	1150	1602	1800	2218	1756	1380	1782	1644	
11'	550	1210	1180	1480	1040	1300	1410	1340	
	440	1984	1888	2398	1789	1560	1918	1538	
12'	1310	1040	1190	1060	1010	870	1030	1470	
	2568	1768	1880	1866	1919	1235	1710	1793	
13'	880	1100	1170	1090	1040	1040	900	1120	
	1250	1892	2036	1788	1622	1394	1818	1568	
14'	680	1220	1490	1250	940	1030	990	1020	
	1034	2025	1997	2525	1241	1318	1723	1591	
15'	550	960	1370	1010	950	1050	1020	1220	
	1100	2035	1754	2161	1710	1155	1938	1732	
16'	690	960	1180	770	1000	890	1080	1160	
	1076	1843	2171	1863	1420	1335	1750	1624	
17'	920	1050	1060	1200	1090	840	1040	1300	
	1141	1554	1844	2160	1897	1529	1726	1872	
18'	940	520	1010	1030	950	1400	860	1130	
	1090	1342	1879	2060	1672	1708	1571	1763	
$\bar{x}$	861	956	1045	1056	1072	1056	1049	1087	
	1175	1681	1871	2096	1630	1521	1700	1688	
σ	239	270	263	252	256	247	237	256	
	378	287	178	184	294	262	134	103	

Allopurinol

A L L o p u r i n o l

Tab. 10: Urinvolumina (ml/die) (jeweils oberer Wert) und renale Kreatininausscheidung (mg/die) (jeweils unterer Wert) der einzelnen Versuchspersonen während der zweiten Versuchsperiode.

$\bar{x}$ und σ : Mittelwert und Standardabweichung.

Autor	Zahl der VP	Diät		HS mg/diät	Allopurinol		HS mg/diät	RNS		HS mg/diät	Allopurinol		HS mg/diät
		Art	Dauer		Dosis	Dauer		Dosis	Dauer		Dosis	Dauer	
Wasmer, 1981	7	FD	0	-	-	0	-	2	8	580	300	9	320
Zöllner u. Gröbner, 1970	5	purin-arm	10	365	400	9	205	4	8	786	400	7	278
Chalmers et al., 1968	5	purin-arm	0	-	600	7	210	-	0	-	-	0	-
Zöllner et al., 1975	7	FD	0	-	-	0	-	4	5	650	400	10	220
Griebsch u. Zöllner, 1975	5	purin-arm	0	-	-	0	-	4	11	1513	300	10	954
Scott et al., 1969		purin-arm	7	380	-	0	-	-	0	-	-	0	-
eigene Ergebnisse	4	FD	10	387	467	8	248	4,3	10	861	467	8	408
	4	FD	10	347	948	8	182	4,4	10	893	948	8	284

Tab.11: Renale Harnsäureausscheidung unter purinarmer bzw. purinfreier Diät(FD), RNS und Allopurinol bei verschiedenen Untersuchungen. VP : Versuchspersonen , HS: Harnsäure
 1 : Einnahmetage ohne Purinzulage oder zusätzliche Medikation
 2 : Einnahmetage zusätzlich zur Diät
 3 : Einnahmetage zusätzlich zu Diät und RNS

Autor	Zahl der VP	Diät Art	Dauer	Oxyp. Dosis mg/die	Allopurinol Dosis mg/die	Oxyp. Dosis mg/die	Faktor Steil- gerung	RNS Dosis mg/die	Oxyp. Dosis mg/die	Allopurinol Dosis mg/die	Oxyp. Dosis mg/die	Faktor Steil- gerung	
Zöllner u. Gröbner, 1970	4	purin- arm	0	-	-	0	-	4	40	400	8	160	4
Chalmers et al., 1968	5	purin- arm	?	18	600	?	175	10	-	-	0	-	-
Grietsch u. Zöllner, 1975	5	purin- arm	0	-	-	0	-	4	11	300	10	230	21
Wasmer, 1981	7	FD	0	-	-	0	-	2	12	300	9	160	13
eigene Ergebnisse	4	FD	10	27	467	8	94	3,5	4,3	10	27	467	13
	4	FD	10	36	947	8	156	4,5	4,4	10	40	947	11

Tab. 12: Renale Oxypurinausscheidung unter purinreicher bzw. purinfreier Diät (FD), RNS und Allopurinol bei verschiedenen Untersuchungen. Oxyp.: Oxypurine, VP: Versuchspersonen
 1: Einnahmetage ohne Purinzulage oder zusätzliche Medikation
 2: Einnahmetage zusätzlich zur Diät
 3: Einnahmetage zusätzlich zu Diät und RNS

		Allopurinol 250mg/m ²				Allopurinol 500mg/m ²			
		P U R I N F R E I E D I Ä T							
Tag	VP	1	2	3	4	5	6	7	8
-3		610	543	617	1646	160	-	408	597
-2		778	1386	556	502	514	503	470	819
-1		588	504	823	913	513	720	568	1079
1		408	540	688	757	365	603	407	525
2		397	418	555	585	189	367	425	300
3		344	272	589	509	196	389	328	341
4		333	404	508	576	234	501	337	334
5		330	399	534	638	219	444	359	358
6		246	333	551	506	260	325	277	412
7		276	332	518	600	247	450	270	493
8		352	382	497	480	231	390	352	440
9		357	303	502	559	298	520	344	525
10		304	486	458	510	297	421	367	444
11		294	285	616	320	381	451	437	531
12		273	276	507	425	360	465	380	466
13		260	233	412	416	253	408	382	301
14		237	324	496	384	330	293	502	387
15		225	312	491	318	163	357	402	316
16		244	266	422	513	287	356	397	295
17		261	379	405	365	322	399	398	313
18		206	316	452	244	257	312	353	-
		P U R I N F R E I E D I Ä T + R N S 4g/1,73m ²							
1'		454	561	717	889	675	705	641	1073
2'		659	554	813	888	728	383	605	712
3'		664	738	611	1087	624	700	852	941
4'		633	500	886	1045	805	896	751	874
5'		740	922	803	1398	655	982	888	1062
6'		663	610	888	1012	951	734	660	1066
7'		696	774	806	1322	746	826	880	1099
8'		643	688	767	1115	826	1070	801	1063
9'		799	893	859	1241	709	1232	861	1052
10'		762	759	807	1212	764	1026	957	1038
11'		947	1191	866	1356	889	1235	977	1068
12'		875	707	746	1092	901	819	890	966
13'		818	800	803	810	705	798	907	780
14'		657	777	786	978	675	638	795	834
15'		751	865	808	1071	660	714	930	760
16'		760	766	829	820	522	636	813	870
17'		648	620	647	939	589	1025	706	719
18'		647	480	720	826	561	931	674	737

Tab. 13 : Renale Gesamtpurinausscheidung (mg Harnsäure/die), Einzelwerte der Versuchspersonen(VP).

purinfrei			purinfrei + RNS		
Tag	250mg/ m ²	500mg/ m ²	Tag	250mg/ m ²	500mg/ m ²
-3	854	388			
-2	806	577			
-1	707	720			
1	598	475	1'	655	774
2	482	320	2'	729	607
3	423	314	3'	775	779
4	455	352	4'	766	832
5	475	345	5'	966	897
6	409	319	6'	793	853
7	432	365	7'	900	888
8	428	353	8'	803	940
9	430	422	9'	948	964
10	440	382	10'	885	946
11	379	450	11'	1090	1042
12	370	418	12'	855	894
13	330	336	13'	808	798
14	367	378	14'	799	736
15	350	346	15'	874	766
16	379	350	16'	794	710
17	420	356	17'	714	760
18	324	332	18'	668	726

Allopurinol

Tab.14: Renale Gesamtpurinausscheidung (mg/die), tägliche Durchschnittswerte der Versuchsgruppen.

VP		purinfrei	purinfrei + Allopurinol	Defizit		purinfrei + RNS	purinfrei + RNS + Allopurinol	Defizit	
				[mg]	[%]			[mg]	[%]
250 mg/m ²	1	367	318	49	15,5	778	683	95	14,0
	2	288	235	53	22,5	724	685	61	9,0
	3	487	426	61	14,5	825	751	74	10,0
	4	516	360	156	43,5	1223	862	361	42,0
	x	415	335	80	24,0	888	745	142	19,0
500 mg/m ²	5	267	272	-5	-2,0	762	557	205	37,0
	6	448	343	105	30,5	1038	760	248	32,5
	7	468	308	160	52,0	1062	784	278	35,5
	8	354	383	-29	-7,5	861	731	130	18,0
	x	384	327	58	18,0	932	716	216	30,0

Tab.15: Renale Gesamtpurinausscheidung und Purindefizit unter Allopurinol. Werte der steady-state-Phasen bei den einzelnen Versuchspersonen(VP) jeweils unter purinfreier Diät und unter oraler RNS-Zulage, mit und ohne Allopurinol.

VP	purinfrei	purinfrei + Allopurinol	purinfrei + RNS	purinfrei + RNS + Allopurinol	exog. UQ	Hemmung exog. UQ	Hemmung endog. UQ
1	353	223	746	340	393	77,5	37,0
2	277	170	685	243	408	86,0	38,5
3	454	329	808	480	354	68,5	27,5
4	466	270	1204	569	738	68,0	42,0
$\bar{x}$	387	248	861	408	474	74,0	36,0
5	254	122	744	226	490	83,0	52,0
6	406	206	993	311	587	86,5	49,0
7	424	186	1034	349	610	81,0	56,0
8	314	197	802	249	488	91,5	37,0
$\bar{x}$	347	182	893	284	544	85,5	47,5

Tab.16: Hemmung der exogenen und endogenen Uratquote durch Allopurinol. Die Uratquoten sind in mg/die angegeben, die Hemmung in Prozent. Die Versuchspersonen (VP) 1-4 erhielten 250mg Allopurinol/m², VP 5-8 erhielten 500mg/m².
exogene Uratquote=(purinfrei + RNS)-(purinfrei)

VP	R N S		Gesamtpurin- ausscheidung als Harnsäure		Mehrausscheidung unter RNS-Zulage	
	g/die	Puringehalt berechnet als Harnsäure [mg/die]	purinfrei +RNS [mg/die]	purinfrei [mg/die]	[mg/die]	Prozent der verabreichten Menge [%]
1	4,25	1058	778	367	411	38,8
2	3,86	961	724	288	436	45,4
3	4,37	1088	825	487	338	31,1
4	4,79	1192	1223	516	707	59,3
5	4,02	1001	762	267	495	49,5
6	4,62	1150	1038	448	590	51,3
7	4,62	1150	1062	468	594	51,7
8	4,09	1018	861	354	507	49,8
$\bar{x}$	4,36	1085	923	405	519	47,6
σ	0,30	76	162	84	107	7,8

Tab.17: Exogene Purinzufuhr in Form von RNS und damit einhergehende renale Mehrausscheidung von Purinen, berechnet als Harnsäure. $\bar{x}$: Mittelwert, σ : Standardabweichung

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- Chalmers, R.A., A comparative study of the xanthinoxidase
Krömer, H., inhibitors allopurinol and oxipurinol in
Scott, J.T., man.
Watts, R.W.E.: Clin. Sci. 35, 353 (1968)
- Du Bois, D., Nomogramm zur Bestimmung der Körperober-
Du Bois, E.F.: fläche. In: Documenta Geigy, Wissenschaft-
liche Tabellen. J.R. Geigy, Basel (1968)
- Feigelson, P., Pyrazolopyrimidines as inhibitors and sub-
Davidson, J.D., strates of xanthinoxidase.
Robins, R.K.: J. Biol. Chem. 226, 993 (1957)
- Fox, I.H., Depletion of erythrocyte phosphoribosyl-
Wyngaarden, J.B., phyrophosphate in man, a newly observed
Kelley, W.N.: effect of allopurinol.
New Engl. J. Med. 283, 1177 (1970a)
- Fox, R.M., Orotidinuria induced by allopurinol.
Royse-Smith, D., Science 168, 861 (1970 b)
O'Sullivan, W.J.:
- Gamp, A., Behandlung der chronischen Gicht durch
Knick, B., Hemmung der Harnsäurebildung mit Allopu-
Schilling, F.: rinol. Med. Klinik 61, 1791 (1966)

- Griebsch, A. Wirkung von Thiopurinol auf die renale
Zöllner, N.: Harnsäure- und Oxypurinausscheidung des
Menschen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81, 1462 (1975)
- Gröbner, W., Zur Beeinflussung des Purin- und Pyrimi-
Zöllner, N.: dinstoffwechsels durch Allopurinol. Klin.
Wochenschrift 53, 255 (1975)
- Holmes, E.W., Human glutamine phosphoribosylphospho-
Mc Donald, J.A., phate amidotransferase: kinetic and regula-
Mc Cord, J.M., tory properties.
Wyngaarden, J.B., J. Biol. Chem. 248, 144 (1973)
Kelley, W.N.:
- Kelley, W.N., Allopurinol: alteration in pyrimidine
Beardmore, T.D.: metabolism in man. Science 169, 388 (1970)
- Kelley, W.N., Effects of dietary purine restriction,
Wyngaarden, J.R.: allopurinol and oxypurinol on urinary
excretion of ultraviolet-absorbing com-
pounds. Clin. Chem. 16, 707 (1970a)
- Klinenberg, J.R. An enzymatic spectrophotometric method
Goldfinger, S., for the determination of xanthine and
Bradley, K.H. hypoxanthine.
Seegmiller, J.E.: Clin. Chem. 13, 834 (1967)
- Kobayashi, S.: The synthesis and xanthinoxidase inhi-
bitory activity of pyrazolo (3,4-d) pyri-
midines. Chem. Pharm. Bull. 21 (1973)

- Kubryk, D.: Dissertation. Im Druck
- Löffler, W., Über die Hemmung der endogenen Harnsäure-
Gröbner, W., synthese durch Allopurinol.
Zöllner, N.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 87, 999 (1981)
- Mc Collister, R.J. Pseudofeedback inhibition of purine syn-
Gilbert, W.R., thesis by 6-mercaptopurine ribonucleotide
Ashton, D.M., and other purine analogues.
Wyngaarden, J.B.: J. Biol. Chem., 239, 1560 (1964)
- Merck, E.: Klinisches Labor 12. Aufl., S. 434,
Darmstadt (1974)
- Mertz, D.P.: Gicht. Grundlagen, Klinik und Therapie.
3. Aufl. Stuttgart, Thieme (1978)
- Nugent, C.A., The renal excretion of uric acid in pa-
Tyler, F.H.: tients with gout and in nongouty subjects.
J. clin. Invest. 39, 1890 (1959)
- Praetorius, E., Enzymatic determination of uric acid with
Poulsen, H.: detailed directions. Scand. J. Lab. Invest.
5, 273 (1953)
- Rundles, R.W.: Metabolic effects of allopurinol and allo-
xanthine. Ann. rheum. Dis. 25, 615 (1966)

- Scott, J.T., Studies of uric acid pool size and turnover-
Holloway, V.P., rate.
Glass, H.I., Ann. rheum. Dis. 28, 366 (1969)
Arnot, R.N.:
- Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie
(Hrsg.): 3. Aufl., S. 969, Thieme Stuttgart (1976)
- Sorensen, L.B., Cure of gout by renal homotransplantation.
Rieselbach, R.E.: J. Lab. clin. Med. 66, 1023 (1965)
- Wasmer, G.: Vergleichende Untersuchung über den
Einfluß von Allopurinol sowie Ciapilom
auf die renale Harnsäure-, Oxypurin- und
Orotsäureausscheidung unter standardi-
sierten Ernährungsbedingungen.
Inaug. Diss., München (1981)
- Watts, R.W.E., Xanthineoxidase activity in human tissues
Watts, J.E.M., and its inhibition by allopurinol.
Seegmiller, J.E.: J. Lab. clin. Med. 66, 188 (1965)
- Wyngaarden, J.B., Gout. In: Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B.
Kelley, W.N.: Fredrickson, D.S., Goldstein, J.L., Brown,
M.S. (Hrsg.): The metabolic bases of inheri-
ted disease. 5. Aufl. S. 1043, Mc Graw Hill,
New York (1983)

- Wyngaarden, J.B., Clinical syndroms associated with hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase deficiency. In: Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B., Fredrickson, D.S., Goldstein, J.L., Brown, M.S. (Hrsg.): The metabolic bases of inherited disease. 5. Aufl., S. 1115, Mc Graw-Hill, New York (1983)
- Kelley, W.N.:
- Yü, T.F., Ultrafiltrability of plasma urate in man.
Gutman, A.B.: Proc. Soc. Exp. Biol. 84, 21 (1953)
- Zöllner, N. Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels
(Hrsg.): und der Stoffwechselkrankheiten.
2. Aufl., Thieme Stuttgart (1957)
- Zöllner, N.: Moderne Gichtprobleme.
Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilkunde 14,
321 (1960)
- Zöllner, N.: Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harnsäurebestimmung.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem 1, 178 (1963)
- Zöllner, N.: Die Behandlung der Gicht und der Uratnephrolithiasis mit Allopurinol.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 72, 782 (1967)
- Zöllner, N., Influence of various dietary purines on
Griebisch, A.: uric acid production. In: Renal stone
Research, Madrid 1972, S. 84 (Karger,
Basel/New York 1973)

- Zöllner, N.,
Griebsch, A.,
Gröbner, W.: Einfluß verschiedener Purine auf den
 Harnsäurestoffwechsel.
 Ernährungsumschau 3, 79 (1972)
- Zöllner, N.,
Gröbner, W.: Der unterschiedliche Einfluß von Allopurinol
 auf die endogene und exogene Uratquote.
 Europ. J. clin. Pharmacol. 3, 56 (1970)
- Zöllner, N.,
Gröbner, W.: Influence of oral ribonucleic acid on
 orotaciduria due to allopurinol admini-
 stration.
 Z. ges. exp. Med. 156, 317 (1971)
- Zöllner, N.
Gröbner, W.: Dietary feedback regulation of purine
 and pyrimidine biosynthesis in man.
 Ciba Found. Symp. 48, 165 (1977)
- Zöllner, N.:
Janssen, A.,
Gröbner, W.: Partielle Aufhebung der allopurinolindu-
 zierten Orotacidurie durch Ribonukleotide.
 Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 81, 1466 (1975)

Lebenslauf

- 1959 Geboren am 4. Januar 1959 in Hamburg als zweites Kind des Universitätsprofessors Dr. Georg Süßmann und seiner Ehefrau Renate, geb. Ulrich
- 1962 Umzug nach Frankfurt a.M.
- 1965 Eintritt in die Grundschule Frankfurt-Sossenheim
- 1968 Übertritt in das Lessing-Gymnasium in Frankfurt
- 1969 Umzug nach Baldham bei München und Eintritt in das Gymnasium Grafing (Kr. Ebersberg)
- 1972/73 Einjähriger Aufenthalt in Berkeley (Californien) mit Besuch der Willard Junior High School
- 1973 Übertritt in das neu errichtete Gymnasium Vaterstetten
- 1978 Abitur am Gymnasium Vaterstetten und Beginn des Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München im Wintersemester 1978/79
- 1980 bis 1983 Pflegedienste an der Anaesthesie-Intensiv-Station im Klinikum Rechts der Isar in München
- 1982 Untersuchungen zu meiner Dissertationsarbeit an der Poliklinik der LMU München
- 1982 Famulatur an der Universitätsklinik Loma Linda, Californien
- 1983 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1985 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation.

